FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1909-1910. — N° 68

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
# LE CANCER DES SOURIS

## THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Et soutenue publiquement le 7 Mai 1910
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Antoine CONTAMIN
Né le 8 juin 1883, à Lyon,
Ex-Externe des Hôpitaux de Lyon,
Certifié d'Etudes d'Hygiène.

LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL, 4
Mai 1910

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1909-1910. — N° 68

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
# LE CANCER DES SOURIS

## THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Et soutenue publiquement le 7 Mai 1910
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Antoine CONTAMIN
Né le 8 juin 1883, à Lyon,
Ex-Externe des Hôpitaux de Lyon,
Certifié d'Etudes d'Hygiène.

ACAD. LYON BIBL.

LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL, 4
Mai 1910

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ . . . . . DOYEN.
J. COURMONT . . . . . ASSESSEUR.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Cliniques médicales | MM. LÉPINE, TEISSIER, BARD, PONCET |
| Cliniques chirurgicales | JABOULAY |
| Clinique obstétricale et Accouchements | FABRE |
| Clinique ophtalmologique | ROLLET |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NICOLAS |
| Clinique des maladies mentales | PIERRET |
| Clinique des maladies des enfants | WEILL |
| Clinique des maladies des femmes | POLLOSSON (A) |
| Physique médicale | CLUZET |
| Chimie médicale et pharmaceutique | HUGOUNENQ |
| Chimie organique et Toxicologie | MOREL |
| Matière médicale et Botanique | BEAUVISAGE |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | GUIART |
| Anatomie | TESTUT |
| Anatomie générale et Histologie | RENAUT |
| Physiologie | MORAT |
| Pathologie interne | ROQUE |
| Pathologie et Thérapeutique générales | COLLET |
| Anatomie pathologique | PAVIOT |
| Médecine opératoire | POLLOSSON (M.) |
| Médecine expérimentale et comparée | ARLOING |
| Médecine légale | LACASSAGNE |
| Hygiène | COURMONT (J.) |
| Thérapeutique | PIC |
| Pharmacologie | FLORENCE |

## PROFESSEURS ADJOINTS

| | |
|---|---|
| Physiologie, cours complémentaire | MM. DOYON |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx | LANNOIS, |
| Pathologie externe | VALLAS, |
| Maladies des voies urinaires | ROCHET. |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

| | | |
|---|---|---|
| Chimie minérale | MM. BARRAL | agrégé |
| Propédeutique chirurgicale | BÉRARD, | — |
| Propédeutique de gynécologie | CONDAMIN, | — |
| Chirurgie infantile | NOVE-JOSSERAND, | ag. |
| Accouchements | COMMANDEUR | — |
| Matière médicale | MOREAU | — |
| Embryologie | REGAUD, | — |
| Anatomie topographique | PATEL | — |

## AGRÉGÉS

| MM. | MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|---|
| SAMBUC | REGAUD | J. LEPINE | NOGIER |
| COURMONT (P.) | COMMANDEUR | LESIEUR | LATARGET, ch... |
| CHATIN | GAYET | Etienne MARTIN | BÉRIEL, ch... |
| VILLARD | NEVEU-LEMAIRE | LAROYENNE | BRETIN, ch... |
| TIXIER | PATEL | VORON | THEVENOT, ch... |

*M. BAYLE, Secrétaire.*

# EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT (J.), *Président;* PAVIOT, *Assesseur,*
MM. LESIEUR, et NOGIER, *Agrégés.*

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

**Le Docteur Jules GÉRARD**

A MON PÈRE

**Le Docteur François CONTAMIN**

**A mon Maître,**

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULES COURMONT

*Nous adressons nos remerciements à :*

MM. Gangolphe, Nové-Josserand, J. Courmont, Nicolas, Bret, Paviot, *nos anciens chefs de service à l'hôpital;*

MM. Rochaix, Rochard, Marchand, *qui nous ont rendu de nombreux services pour mener à bien notre travail.*

*Nous remercions tout spécialement* M. Nogier, *qui nous a aidé de sa précieuse collaboration*, M. Paviot, *qui a bien voulu s'intéresser à nos recherches expérimentales*, M. J. Courmont, *qui a été pour nous le maître le plus bienveillant et qui nous a permis de faire de nombreuses expériences dans son laboratoire durant ces trois dernières années.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546719_0075

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

# CANCER DES SOURIS

## CHAPITRE PREMIER

### ETUDE BIOLOGIQUE DE LA CELLULE CANCÉREUSE TRANSPLANTÉE

### I. — De la « Virulence » des tumeurs transplantées.

Définition de la « virulence ». — Moyens de la contrôler.
La virulence est fonction du facteur « greffe » et du facteur « terrain ».

On ne saurait définir d'une façon concise ce que l'on entend par la malignité d'une tumeur et autrement que par ses symptômes, plus exactement par ses effets. On oppose l'évolution clinique d'une tumeur à une autre et, pour toute néoformation, « c'est ce qui sépare le papillome ou l'adénome de l'épithélioma, ce je ne sais quoi qui fait que la bénignité devient de la malignité » (Raymond) ; or, le caractère essentiel de cette malignité « c'est qu'elle n'aboutit jamais à la guérison » (Tripier). Les tumeurs malignes se généralisent, ce que ne font pas les tumeurs bénignes. Les premières sont cachectisantes en elles-mêmes, du fait justement de leur malignité ; les secondes ne le sont qu'accidentellement, du fait de phénomènes accessoires. Basé sur leur étude clinique, l'examen histologique a pu établir une relation entre les caractères microscopiques des tumeurs et leur évolution habituelle. En somme, une tumeur est dite plus ou moins maligne suivant qu'elle est diagnostiquée cliniquement comme devant conduire, avec plus ou moins de rapidité, le sujet qui en est porteur à l'issue fatale.

Nous n'avons parlé de ce que sous-entend le mot « malignité », au point de vue clinique, que pour l'opposer à ce que l'on considère

comme la « virulence » d'une tumeur, au point de vue expérimental. Celle-ci est définie par la résultante de deux facteurs : 1° Le pourcentage des succès à l'inoculation ; 2° la grosseur à laquelle sont parvenues des tumeurs en un temps donné.

La transplantation d'une tumeur sur un lot de souris, d'un nombre déterminé, sera suivie de succès suivant une proportion qui varie à chaque expérience Certaines souris développeront des tumeurs; trois ou quatre semaines après l'inoculation, on dressera le schéma de chacune de ces tumeurs et après avoir fait la somme totale de « ces grosseurs » on établira la grosseur moyenne pour chacune des souris inoculées. Puis, on inscrira sur un tableau l'un des facteurs (pourcentage de succès par exemple), suivant la ligne des abcisses et l'autre facteur (grosseur moyenne des tumeurs) suivant la ligne des ordonnées; on obtiendra ainsi rapidement les résultats de chaque expérience, soit de chaque série d'inoculation. S'il s'agit de greffes successives d'une même tumeur, faites dans des conditions toujours égales, c'est-à-dire sans apporter aucune modification dans l'inoculation des fragments, on pourra construire un tracé passant par les différents points ainsi établis. Un tel tracé permettra à l'expérimentateur de se rendre compte d'une façon évidente des modifications de la « virulence » de cette tumeur au cours des séries successives de transplantation. C'est la méthode adoptée dans de nombreux laboratoires, ceux de l'Imperial cancer research fund, en particulier, et nous avons donné, dans la traduction du travail d'Haaland, un tableau de ce genre (fig. 19).

Il nous a paru plus simple de substituer à ces dessins de chaque silhouette, nécessitant ensuite de faire la somme totale pour obtenir la moyenne, un autre moyen de contrôle plus facile à déterminer. Au lieu de tenir compte de la grosseur apparente des tumeurs, nous établissons le poids réel de toute la série inoculée. Le poids moyen des souris, après le développement des tumeurs, est ainsi facilement obtenu et comparé au poids moyen avant l'inoculation; l'augmentation de poids est proportionnel au développement des tumeurs.

Une objection doit être faite à cette façon d'établir ainsi schématiquement les résultats. L'aptitude à l'inoculation d'une greffe et son pouvoir de prolifération sont deux facteurs indépendants. Telle expérience donnera un pourcentage de succès élevé, mais les

tumeurs n'auront qu'un développement très modeste. Il est possible expérimentalement d'agir sur l'un ou l'autre de ces facteurs de « virulence ». On peut modérer l'énergie de prolifération sans presque atténuer l'aptitude de la greffe aux transplantations. Même sans apporter aucune modification expérimentale aux expériences, on peut voir des séries à pourcentage moyen de succès, mais d'une prolifération sans énergie ou en même temps des résorptions spontanées fréquentes. Il est donc préférable de ne pas combiner les deux facteurs dans un même tracé, mais de les inscrire individuellement sur un même tableau.

On peut critiquer cette façon de comprendre la « virulence » qui n'est pas, somme toute, le reflet de la « malignité » des tumeurs. Il semblerait qu'on devrait tenir compte de la mortalité plus ou moins rapide des animaux cancéreux ou de la généralisation des tumeurs. C'est en effet, juste l'inverse qui se trouve ainsi déterminé. Ehrlich a justement fait remarquer que ce sont des tumeurs d'une « virulence » moyenne qui se prêtent à la généralisation ; les tumeurs trop virulentes évoluent trop rapidement et ne laissent pas le temps à l'animal de faire des noyaux métastastiques. Les tumeurs les plus « virulentes » seraient donc les moins « malignes », si l'on comparait les séries de tumeurs entre elles, ce qui serait la confusion complète.

De toute façon, il importe que l'expérimentateur possède un moyen de contrôler ses résultats, qu'il puisse repérer la « virulence » des tumeurs à chaque expérience et cette façon de procéder est assurément la meilleure. Mais on ne saurait établir de comparaison qu'entre des expériences entreprises avec une même variété de tumeur et quand, à chaque expérience, une seule modification est apportée, soit à la greffe, soit au terrain (la souris sur laquelle elle est implantée).

La virulence telle que nous l'avons définie (pourcentage de succès, prolifération des tumeurs), est en effet fonction de la greffe elle-même et du nouvel hôte qui doit l'héberger.

En pratiquant, dans des conditions identiques, la transplantation de fragments provenant d'une même tumeur, sur un terrain uniforme (nous étudierons dans le paragraphe 3 les conditions d'uniformité de terrain) on peut constater des fluctuations de virulence suivant les séries. C'est ainsi qu'il est courant qu'une tumeur spon-

tanée se montre très peu virulente dans les premières générations de transplantation. Le pourcentage est faible, les tumeurs peu prolifiques, se résorbant même très fréquemment. Peu à peu la tumeur gagne en virulence et, après un certain temps, elle aura atteint un cours moyen. Sans avoir varié le terrain d'implantation, la « virulence » aura été différente, et cette différence provient de la greffe elle-même qui a subi des transformations que ne révèle pas le microscope. Si maintenant — continuant à la transplanter sur un terrain uniforme pour conserver des séries de contrôle —, nous faisons varier le terrain dans d'autres séries d'implantation de cette même greffe, nous obtiendrons encore des différences de virulence dans ces nouvelles séries.

Ainsi, la « virulence » est tout à fait relative. Elle atteindra son maximum quand on saura établir une bonne harmonie entre la greffe et son terrain. De même que certaines plantes ont un développement plus facile dans certaines conditions de température, d'humidité, etc., qui leur conviennent, de même les greffes de tissu cancéreux montrent une susceptibilité extrême au moindre changement dans l'organisme qui les héberge.

Nous en venons à étudier séparément la greffe et le terrain : l'un de ces deux facteurs de virulence étant conservé aussi uniforme que possible, tandis que l'autre subit des modifications expérimentales; nous noterons les effets produits par ces modifications sur la « virulence. »

---

## II. — Etude de la greffe et de ses modifications expérimentales.

A. — *La greffe intacte.* — Augmentation de la virulence par la multiplicité des greffages. — Variations de virulence provoquées par : l'emploi de tumeur d'âge différent, de tissu de récidive ou de métastases, le mode opératoire, la dose inoculée. — Rythme de croissance. — Relation entre la virulence et l'histologie des tumeurs.

B. — *La greffe expérimentalement modifiée.* — L'intégrité du tissu est de première importance — Effets sur celui-ci des agents chimiques, de l'action du temps et du froid, de la chaleur, des irradiations.

Pour faire une étude complète des variations de virulence dans les expériences de transplantation d'une même tumeur, nous

venons de dire en terminant le paragraphe précédent que chacun des facteurs de la virulence doit être examiné séparément. Sur des souris présentant des aptitudes à l'inoculation aussi uniformes que possibles, nous allons donc greffer des fragments de tumeur n'ayant subi aucune atteinte expérimentale, en faisant seulement varier la dose d'inoculation, en prenant des tumeurs plus ou moins jeunes, des portions centrales ou périphériques, etc... Puis, nous passerons en revue les diverses épreuves que les expérimentateurs ont fait subir à cette greffe, avant son inoculation à l'animal. Nous verrons quels sont les troubles apportés à la virulence, quand avant d'être inoculé, le *tissu cancéreux* a été conservé un certain temps à la glacière, quand on lui a fait subir des élévations ou des abaissements de température, une exposition aux rayons X, etc...

### A. — La greffe intacte.

**Augmentation de la virulence par la multiplicité des greffages.** — Une tumeur spontanée greffée pour la première fois, manifeste des caractères de virulence excessivement faibles, c'est-à-dire qu'elle ne donnera qu'un pourcentage de 5 ou 10 pour 100, des tumeurs peu prolifiques, dont la croissance n'apparaîtra qu'une ou deux semaines ou même plus après l'inoculation et qui se résorberont fréquemment. Les expérimentateurs avertis, feront donc emploi d'un nombre aussi considérable d'animaux que le permettra la grosseur de cette tumeur spontanée, afin de multiplier les chances de succès de la transplantation. Au cours des générations successives, la virulence va s'exalter peu à peu : au lieu de 10 pour 100 de succès lors des premières séries d'inoculation, le pourcentage sera bientôt de 40, 60, 80 pour 100 ou même plus. Il s'établira un cours moyen tel que certaine tumeur donnera régulièrement entre 80 et 100 pour 100 de succès à chaque inoculation. Par contre, un certain nombre de tumeurs ne pourront être transplantées que deux ou trois fois ; la virulence au lieu de s'exalter s'éteindra rapidement. Plus nombreuses encore sont les tumeurs que l'on ne peut réussir à greffer dès la première tentative. D'une façon générale, on peut dire qu'une tumeur qui se prête aux transplantations, du fait des passages successifs sur des animaux de même espèce, augmente de

virulence et comme pourcentage de succès, et comme énergie de prolifération. Comme nous l'avons déjà étudié (cf. chap. III, § 4), il s'ensuit que l'évolution d'une tumeur transplantée, est bien plus rapide qu'une spontanée. Cependant, le caractère histologique, le type essentiel de la tumeur, le plus souvent n'est pas changé.

Nous verrons dans le paragraphe suivant, que la greffe d'une tumeur sur un terrain nouveau se traduit par une chute brusque de virulence. On voit celle-ci revenir peu à peu tandis que le tissu de tumeur transplanté s'assimile de mieux en mieux aux conditions bio-chimiques du nouveau terrain qui le nourrit. C'est ce que constate tout expérimentateur qui reçoit une souris cancéreuse d'un laboratoire étranger et dont il fait des transplantations sur des souris d'une autre origine. Très faible au début, la virulence ira en augmentant, mais elle mettra un certain temps pour s'accommoder aux plus infimes différences que peut présenter la souris porte-greffe qui doit l'héberger. Il en est de même pour une tumeur spontanée transplantée pour la première ou deuxième fois. L'habitat prolongé chez l'animal qui a donné naissance à cette tumeur, ne saurait être en cause directement ; cependant, pour exalter la virulence d'une tumeur transplantée, il convient de ne pas choisir pour le greffage celles qui ont fait sur le même animal un séjour de trop longue durée.

**Age de la tumeur. — Tissu de récidive, de métastase.** — Ehrlich dit avoir obtenu une augmentatien de virulence dans les transplantations en les faisant à de très courts intervalles de temps, Il recommande l'emploi de tumeurs jeunes, à croissance rapide, c'est-à-dire se développant peu de jours après l'inoculation, et qui montrent très vite une abondante prolifération. Les tumeurs déjà vieilles, dont la date d'inoculation est déjà éloignée de plusieurs semaines, dont la croissance est stationnaire et a été très modeste sont au contraire, peu virulentes. Plus les tissus de tumeurs réinoculés seront jeunes, en d'autres termes, moins il y aura de temps ecoulé entre les inoculations, et plus on aura de chance de voir s'exalter la virulence.

Nous avons cherché à exciter de cette façon la virulence d'une tumeur, qui provient du laboratoire de M. le professeur Lewin. Nos résultats n'ont pas été sensiblement meilleurs avec les tumeurs

jeunes et les plus prolifiques qu'avec les tumeurs plus anciennes et d'un développement très lent. Cependant, notre série d'inoculation la plus virulente a été obtenue en faisant emploi d'une tumeur récidivée, qui s'était développé sur une souris mâle, à laquelle nous avons pratiqué de multiples ablations. Cette souris, en l'espace de trois mois et demi, fournit du fait de trois ablations successives de tumeurs, un poids de tissu cancéreux double du propre poids de l'animal (pesé après la mort). Les inoculations furent faites avec le tissu de tumeur provenant de la première récidive : le pourcentage de succès généralement assez faible (50 pour 100 en moyenne) fut doublé pour cette série. Les tumeurs qui se développèrent ne furent cependant pas plus prolifiques, et dans la suite, ne donnèrent pas naissance à de nouvelles séries à pourcentage élevé de succès ; elles ne conservèrent pas ces qualités d'inoculabilité. Nous n'avons noté aucun caractère particulier dans le type histologique des tumeurs de cette origine.

Les inoculations pratiquées avec « du tissu de récidive de tumeur » sont cependant habituellement moins « virulentes », comme il ressort de l'étude de Murray. Cet auteur a pratiqué aussi le greffage de noyaux métastatiques et, d'une façon générale, la virulence de ces tissus a été inférieure à celle de la première greffe.

L'emploi de parties centrales ou périphériques d'une même tumeur ne semble pas avoir donné des résultats précis. Les tumeurs avec lesquelles nous avons expérimenté à ce propos n'ont pas montré de différence. Cependant, certaines d'entre elles (tumeur Jensen par exemple) présentent dans leur centre des foyers de dégénérescence, et Bashford, Murray et Bowen se sont efforcés de pratiquer des inoculations par sélection des parties « saines » de la tumeur, afin d'obtenir de meilleurs résultats de transplantation.

**Mode opératoire.** —Nous avons vu à propos des méthodes d'inoculation que le greffage des tumeurs était réalisé pratiquement de deux façons, soit par l'introduction de menus fragments à l'aide de trocart, soit par l'inoculation à la seringue d'une émulsion de lambeaux de tissu et de sérum physiologique. Certaines tumeurs s'accommodent beaucoup mieux d'une méthode que d'une autre, et de ce fait, si l'on inocule tantôt d'une façon, tantôt d'une autre, la *virulence apparente* de la tumeur se trouvera modifiée. Il convient

donc d'étudier quel est le mode le meilleur pour telle tumeur déterminée, et de ne comparer que des séries d'inoculations entreprises de la même façon. Ce sont les tumeurs de peu de consistance, telles que les tumeurs kystiques, hémorragiques, qui souffrent le plus du broyage que nécessite la méthode de l'émulsion. Les inoculations entreprises de cette façon seront donc moins « virulentes » que celles pratiquées par la méthode du trocart. Ces constatations seront utilisées dans la pratique, et l'on emploiera, suivant les cas, la méthode qui conviendra le mieux au but proposé. C'est ainsi que, si l'on veut chercher à provoquer l'immunité par absorption de cellules cancéreuses, on emploiera *la méthode la moins virulente*, c'est-à-dire l'émulsion qui aura en outre l'avantage de permettre l'introduction de plus fortes doses.

*Ces variations de virulence suivant la méthode employée*, montrent que cette virulence est toute relative, qu'elle est sous la dépendance d'un très grand nombre de facteurs. Elles mettent en garde l'expérimentateur contre des conclusions trop hâtives, et prouvent la nécessité de ne comparer que des séries d'inoculations véritablement semblables.

**Dose.** — La quantité de cellules inoculées, la grosseur du fragment greffé, ont aussi leur part dans la virulence. L'importance de la dose est surtout manifeste au point de vue des effets de l'immunité. Il faut, comme nous le verrons dans la suite, qu'une certaine proportion de *quantité* et même de *qualité* de cellules cancéreuses, soit résorbée par l'animal que l'on veut rendre réfractaire aux réinoculations. Nous n'avons pas réussi à établir d'une façon précise, cette même relation entre la virulence et la dose, pour les séries de transplantation. De nombreuses inoculatious ont été pratiquées dans ce but au laboratoire de Bashford à qui nous devons encore les deux tableaux ci-joints et dont nous allons résumer les observations.

« La grosseur à laquelle parviennent les tumeurs d'une même série, en un temps donné, est en partie déterminée par la proportion des cellules inoculées qui s'adaptent à leurs nouvelles conditions d'entretien, c'est-à-dire par l'importance de la dose initiale *effective*. Ceci peut être mis en lumière dans certaines expériences où cette dose a été de quantité variable.

« Le phénomène le plus simple se rencontre dans les expé-

riences où les tumeurs ont une rapidité de croissance proportionnelle à l'inoculation de la dose initiale. Pour le cas du sarcome de rat à cellule fusiforme de Jensen, la grosseur des tumeurs des animaux inoculés avec de fortes doses présente, dix jours après, et dans la suite de leur évolution, un contraste frappant avec la grosseur de celles qui se développent à la suite de petites doses. Elles sont vingt fois plus grosses et les animaux succombent plus rapidement. Il est important de noter que dans les deux séries, le pourcentage est le même soit 100 pour 100.

« Quand on entreprend les mêmes expériences avec d'autres tumeurs, et en particulier un carcinome de la souris, le même résultat est rarement obtenu. Le contraste entre les résultats d'inoculation de fortes et de petites doses est souvent l'inverse de celui dont nous avons parlé jusqu'ici. On inocule deux lots de souris semblables. Tandis que, dans un lot, chaque animal reçoit 0,1 centimètre cube d'émulsion d'épithéliome pavimenteux, dans l'autre, la dose est de 0,05 centimètre cubes de la même émulsion. Neuf jours après l'inoculation, la prolifération des tumeurs est considérable dans les deux séries mais, dans la suite, celle-ci repérée tous les cinq jours présente de remarquables différences. Les tumeurs qui se développèrent après l'inoculation de petites doses présentèrent une prolifération rapide et continue, ce qui ne fut pas le cas des tumeurs développées après l'inoculation de 0,1 centimètre cube...

« Ceci se rencontre généralement après l'inoculation de fortes ou de petites doses. Les petites doses ont une croissance progressive et importante, tandis que les fortes doses, même quand elles sont suivies d'une prolifération initiale plus marquée, donnent des tumeurs qui restent dans un état stationnaire ou disparaissent spontanément. La résistance naturelle des souris ne saurait être invoquée pour expliquer cette anomalie. Les jours qui suivent immédiatement l'inoculation, et qui précèdent la revascularisation de la greffe, constituent la période la plus délicate dans le sort de la greffe du carcinome.

« Les figures 1 et 2, résultats d'expériences entreprises avec le carcinome Jensen, servent à illustrer le même contraste entre les résultats d'inoculation de fortes et de petites doses à différents moments. Dans la figure 1 les expériences furent faites sur trois

groupes de souris semblables qui furent inoculées avec des doses différentes du même matériel. Les souris 1 et 10 reçurent 0,025 ; 11 et 19, 0,05 ; 20 et 31, 1 centimètre cube. La grosseur atteinte par les tumeurs dix jours après et leur taux de croissance dans la suite, est supérieure chez les souris ayant reçu la plus forte dose initiale. La figure 2 montre un résultat différent. La disposition de l'expérience est la même, mais tandis que les tumeurs se sont développées chez les souris ayant reçu les plus petites ou les plus fortes doses, une seule tumeur s'est rencontrée parmi les doses moyennes (0,05 centimètre cube, 11 et 19). Ces phénomènes sont probablement implicables aux relations de quantité entre le dosage de la tumeur et la réaction de l'animal. L'immunisation concomitante, sans effet avec les petites doses, s'est trouvé réalisée avec les doses moyennes et surmontée avec les fortes doses.

« Les différentes allures cliniques de la tumeur 32 et de la tumeur Jensen, à différents moments, en ce qui concerne les résultats obtenus après avoir varié la dose d'inoculation, ne peuvent trouver une explication que dans ce fait : *les cellules sont biologiquement différentes à différents moments.* Tantôt les fortes doses donnent un pourcentage plus élevé de tumeurs à croissance plus rapide que ne le font les petites doses ; tantôt la prolifération initiale provenant de fortes doses est suivie d'absorption spontanée... »

**Rythme de croissance.** — Des series d'inoculations faites dans des conditions identiques se suivent donc sans se ressembler. L'irrégularité dans le pourcentage et dans la prolifération, en un mot, dans la « virulence » est donc souvent constatée, même quand les expériences sont pratiquées suivant la même méthode, sur un même terrain, et sans qu'il soit permis de déceler des différences microscopiques. Ces variations de virulence ont même paru revenir périodiquement et, certains auteurs ont parlé de « rythme de croissance ». Calkins a fait remarquer que les qualités d'inoculabilité et de prolifération d'une tumeur sont indépendantes ; la première étant seule rythmée et la seconde n'étant due qu'à la résistance des souris. Bashford a établi soigneusement le tracé d'un nombre considérable de séries d'inoculation, et, dit-il, « on a beaucoup parlé de la « virulence » et de l' « avirulence » des différentes tumeurs, mais la constatation de ce fait que la « virulence » des

1-10. — Dose 0.025 c.c.

11-21. — Dose 0,05 c.c.

22-31. —Dose 0,1 c.c.

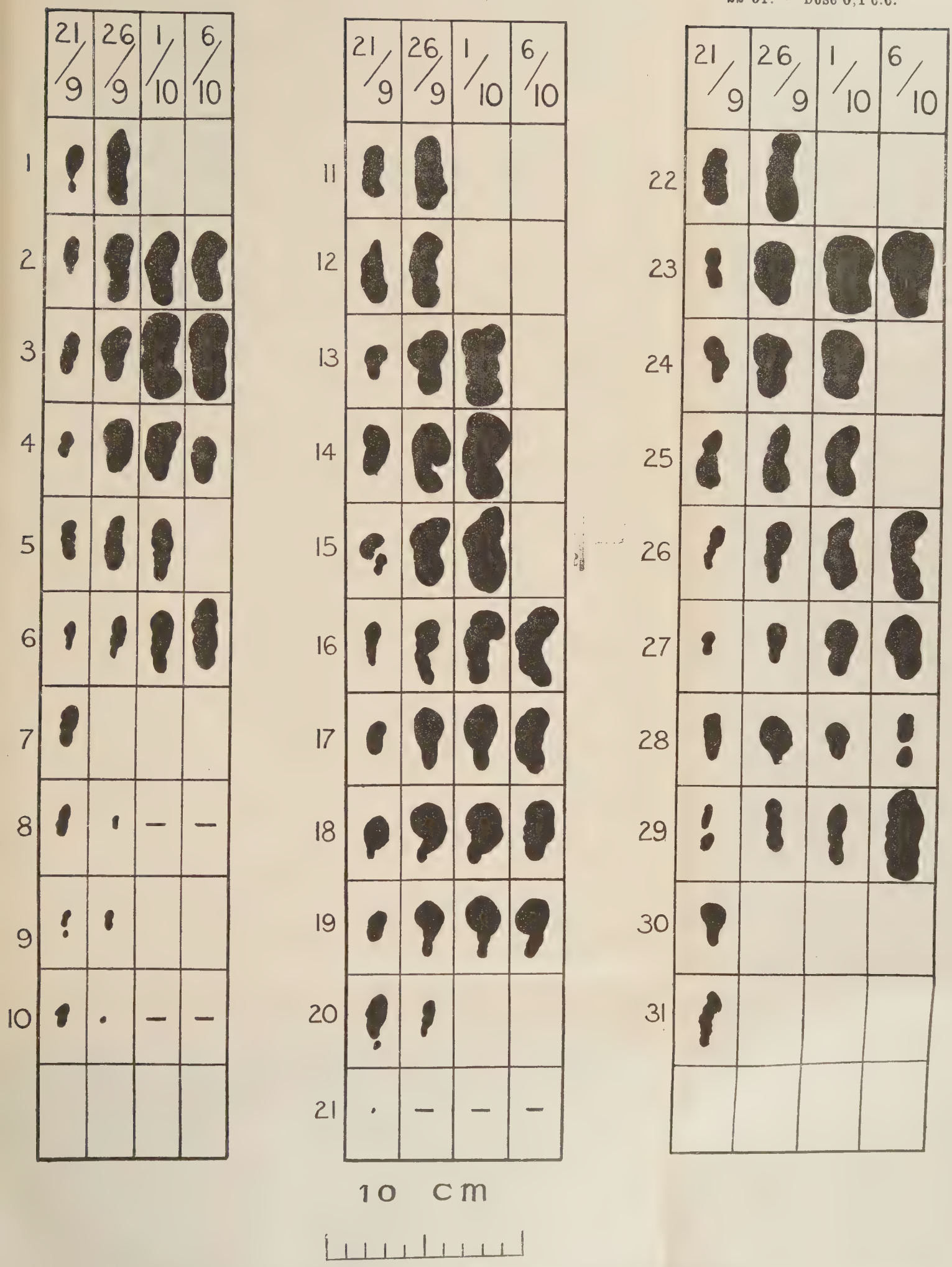



Fig. 1. — Les souris 1-10, reçurent dans l'aiselle droite ; 0,025 cc.; 11-21, 0,05 cc.; 23-31, 0,1 cc. d'emulsion de carcinome Jensen. (Tumeur agée de 44 jours).

cellules d'une même tumeur passe par des phases négatives et positives de croissance expliquera les résultats contradictoires de ceux qui ont, ou qui n'ont pas réussi à produire l'immunité par l'injection de tissu cancéreux. »

« Si la résistance des souris peut être le critérium de l'énergie de croissance d'une tumeur, le même point de repert est également applicable à la propagation continue d'une même tumeur. Il est impossible d'imaginer que les différences établies dans nos expériences, sur la fluctuation de l'énergie de croissance, soient dues entièrement aux variations de susceptibilité de l'animal. L'apparition simultanée et de nombreuses absorptions spontanées, et de la rapide diminution dans le pourcentage des succès dans des expériences parallèles, ne peut être attribuée qu'aux fluctuations dans l'énergie de croissance des cellules parenchymateuses. N'importe quelle explication, spécialement celle qui rapporte ce fait à une certaine résistance de l'animal, introduit une supposition arbitraire qui complique les conceptions dans la suite. »

**Relation entre la virulence et le caractère histologique des tumeurs.** — Nous devons maintenant considérer si les différents caractères histologiques des tumeurs de souris se traduisent par des différences dans la « virulence » telle que nous l'avons définie, ou dans la « malignité » suivant la conception générale du terme. Est-ce qu'une tumeur sarcomateuse de souris, est plus « virulente » ou plus « maligne » qu'une tumeur adéno-carcinomateuse. Ici, nous devons envisager les tumeurs ayant spontanément présenté des caractères anatomiques différents et celles qui ont évolué vers un nouveau type histologique.

Pour les premières, celles dont le type histologique *primitif* appartient à telle ou telle variété, nous rappellerons l'étude que nous avons faite parallèlement des tumeurs spontanées et des tumeurs greffées (cf. chap. III, § IV). Il convient seulement d'ajouter que l'examen histologique d'une tumeur spontanée dont on a entrepris le greffage, ne permet aucunement de pronostiquer le sort des transplantations, quelle est leur chance de succès. Si ces transplantations réussissent, ce seront *les moins virulentes* qui se généraliseront le plus facilement, qui se montreront *les plus malignes*, puisque la formation de noyaux secondaires paraît dépendre de la lenteur avec

laquelle l'animal s'achemine vers l'issue fatale. Enfin, une tumeur sarcomateuse ou chondromateuse ne se montre pas plus virulente (pourcentage de succès, énergie de prolifération) qu'un carcinome, mais nous le répétons, on n'est pas justifié de comparer entre elles des séries de tumeurs différentes.

L'étude des modifications de virulence qui accompagnent les transformations histologiques, *d'une même tumeur,* sera pour nous plus instructive. L'opposition pourra être marquée entre sa virulence antérieure (avant la transformation) et celle qui résulte des transplantations entreprises alors que la tumeur est d'un type tout différent.

Nous avons déjà vu que l'évolution pouvait se produire en quelques semaines sur le même animal. Une tumeur peut conserver son type primitif d'*adéno-carcinome hémorragique* pendant une trentaine de jours, pour évoluer ensuite progressivement et devenir trente jours après (soit soixante jours après l'inoculation) *un sarcome* plus ou moins pur. Ainsi, quand on transplante cette tumeur à des intervalles de trois semaines ou de sept ou huit semaines, on obtient deux séries de tumeurs de type tout différent : l'une un adéno-carcinome, l'autre un sarcome. Cette tumeur a été étudiée par Russell au laboratoire de Bashford, qui a bien voulu à ce propos nous donner les renseignements complémentaires que nous allons citer : « Au début, le sarcome a une croissance plus rapide que le carcinome, mais dans la suite leur évolution est différente. L'absorption spontanée est très fréquente dans le sarcome, tandis qu'elle est rare dans le carcinome. En ce qui concerne l'apparition des métastases, elles sont une rareté pour cette tumeur, sauf dans le cas de tumeurs de longue durée. On les trouve alors également dans le carcinome, le sarcome ou les tumeurs mixtes. La seule différence notable entre ces deux séries est donc dans le pourcentage plus élevé de succès du sarcome, et sa plus grande rapidité de croissance initiale. »

Quant aux cas observés par Haaland, c'est-à-dire ceux où l'évolution histologique ne s'est présentée qu'à la longue, après de nombreuses séries de passages, nous en avons fait l'étude complète dans la traduction du travail d'Haaland (cf. plus loin, fig. 19). Nous rappelerons seulement ici les principaux traits : « Le sarcome a un pouvoir d'infiltration qui dépasse celui que l'on a l'habitude de voir dans les carcinomes. ... Une autre caractéristique remarquable de

ces tumeurs (sarcomateuses) est leur mode de croissance qui est extrêmement rapide dans la première semaine ou quinzaine, chez 90 pour 100 des animaux inoculés, tandis que dans la suite l'absorption spontanée se présente fréquemment... »

Ainsi, comme dans le cas précédent nous voyons que l'*envahissement du parenchyme carcinomateux par le stroma qui devient sarcomateux* est une cause de résorption plus fréquente de ces tumeurs. De même, nous avons vu que pour les séries issues des récidives d'une même tumeur, et qui dans la suite ont évolué en sarcome, cette transformation s'est faite à ce moment précis où la « virulence » touchait au point le plus inférieur de ses oscillations. La « virulence » semblait s'éteindre, le pourcentage était extrêmement faible, puis la transformation accomplie, *la tumeur devenue sarcome* reprenait une énergie nouvelle, le pourcentage devenait rapidement plus élevé, la prolifération plus rapide : la virulence se relevait rapidement.

Haaland fait justement remarquer que ce fait établi une relation entre les processus qui accompagnent l'absorption spontanée et ceux qui engendrent le développement d'éléments sarcomateux. Nous verrons bientôt qu'une tumeur carcinomateuse en voie de résorption est histologiquement reconnaissable à l'envahissement des îlots de cellules épithéliales par le stroma qui devient de plus en plus abondant.

Il nous suffit d'établir ici *ce que l'on constate*, nous en viendrons dans la suite à discuter ce fait : *que l'absorption ou l'évolution en sarcome d'une tumeur carcinomateuse se marque par un afflux de stroma*. Ce dernier conduira la tumeur à la résorption, ou en viendra à s'inoculer en quelque sorte pour son propre compte et, alors, s'étant substitué au parenchyme carcinomateux préexistant, une tumeur nouvelle sera constituée, qui sera « cancéreuse » au même titre que la précédente. Cette nouvelle tumeur stroma-sarcomateuse, sera en effet susceptible de prolifération, de transformation, de généralisation, alors que le stroma, dans les tumeurs adéno-carcinomateuses, dégénère habituellement, nous apprennent Bashford et Murray, après la transplantation de celles-ci. Le stroma tissu bénin, de charpente, est devenu malin à son tour et l'élément noble d'une nouvelle tumeur ayant ses caractères particuliers. La transformation histologique s'est produite à une phase de dépression de la virulence, mais celle-ci a repris quand un type nouveau de tumeur a été constitué et c'est ce qu'il importait de noter ici.

### B. — La greffe expérimentalement modifiée.

Nous en venons maintenant à faire l'étude des épreuves expérimentales que l'on a fait subir à la greffe *avant son inoculation.*

**Intégrité du tissu.** — Des modifications expérimentales qui semblent être d'une importance insignifiante, — si l'on suppose un agent figuré comme provocateur de l'excitation cellulaire —, ont au contraire un effet très sensible sur les résultats des transplantations. Nous avons dit que des *cellules isolées*, c'est-à-dire des cellules intactes, mais ne formant pas un lambeau de tissu, sont inoculées sans succès. Tous les expérimentateurs après de multiples tentatives ont constaté avec Borrel que « le broyage fin de la tumeur, la filtration sur papier, la macération des cellules décantées, le tissu cancéreux desséché, ne donne pas de résultats positifs. Il faut pour réussir l'inoculation, non pas seulement des cellules intactes (isolées), mais des fragments de tissu cancéreux vivants ». Un broyage trop vigoureux dans le mortier compromet le succès des transplantations. La greffe est particulièrement sensible à ces lésions mécaniques, mais si l'on conserve *l'intégrité du tissu*, on va voir que celui-ci possède des qualités de résistance toute particulière, que ne possèdent pas les tissus normaux.

**Agents chimiques.** — Michaelis a soumis les cellules cancéreuses à l'action du chloroforme et a anéanti de cette façon leur virulence.

D'après Jensen, l'acide phénique a 1/4 pour 100, a les mêmes effets en l'espace de cinq minutes.

Loeb a constaté que le mercure à 1/1000 empêche la transplantation, tandis que la glycérine après dix-sept ou vingt-quatre heures est sans aucune action.

**Action du temps et du froid.** — Ehrlich rapporte à ce propos l'observation suivante : « Il s'agit de cellules cancéreuses qui, ayant séjourné deux ans dans une glacière à une température de 8 à 12 degrés au-dessous de zéro, étaient encore aptes à la transplantation. Toutefois, nous ne pûmes obtenir ce résultat surprenant que sur une des soixante souris qui servirent à l'expérience. Dans ce cas, la

tumeur qui se développa en deux mois fut de la grosseur d'une cerise. Au microscope, elle présentait, à part des foyers de dégénérescence étendus, l'aspect d'un carcinome alvéolaire, solide, résistant, en tout point semblable au cancer primitif. Cette observation est d'autant plus remarquable que les recherches récentes concernant la survie des tissus normaux, particulièrement la peau, — expériences de Wentscher et de Flörchen — ont montré que celle-ci ne dépasse pas quelques semaines... Je tiens comme absolument possible de pouvoir conserver durant des années entières quelques cellules, si l'on prend des précautions déterminées, en choisissant une température favorable. »

C'est ainsi qu'Ehrlich, éprouvant la résistance des cellules de chondrome, a vu dans la suite qu'un séjour de trois jours, à la température de l'air liquide, n'anéantissait pas la virulence de ces cellules.

L'action du froid est plus sensible sur l'énergie de prolifération que sur l'inoculabilité des cellules. Les deux facteurs qui composent la virulence, sont comme nous l'avons déjà fait remarquer indépendants, et il est possible expérimentalement d'agir sur l'un presqu'à l'exclusion de l'autre. Nous reviendrons, à propos des expériences d'Apolant concernant la formation des tumeurs mixtes, sur l'application de ces constatations.

**Chaleur** — Lewin a soumis sa tumeur de rat à une température de 39 à 40 degrés pendant une demi-heure et à 46 degrés pendant quinze minutes, sans influencer les résultats de ses inoculations.

D'après Borrel, la virulence ne résiste pas vingt-quatre heures à 37 degrés. A la température de la chambre elle peut être conservée douze jours. Borrel reçu par la poste des fragments de tumeurs Jensen de Copenhague, et ces fragments inoculés à plusieurs souris donnèrent des résultats positifs.

D'après Clowes et Baeslack, l'action du chauffage sur la greffe peut produire des effets différents. On peut avoir une influence favorisante, c'est-à-dire une augmentation du pourcentage des succès sur les tumeurs qui semblent peu virulentes, présentent un faible pourcentage de succès et une certaine lenteur dans leur croissance. Par contre, les tumeurs virulentes sont plutôt ralenties après la même action.

Sticker a étudié la résistance des cellules aux agents physiques, dans le cas des lympho-sarcomes du chien. Après un séjour de trente jours à 11 degrés, les cellules avaient perdu toute virulence, Un chauffage de deux heures à + 50 degrés ne les avaient pas changées, mais dans ces cas le développement des tumeurs s'était montré plus tardif.

Nous reviendrons dans la suite sur tous ces faits expérimentaux. Ajoutons seulement que les cellules sarcomateuses résistent mieux à la chaleur que les cellules carcinomateuses. Nous verrons qu'Haaland a purifié de cette façon des tumeurs mixtes. Le temps de chauffe fut proportionnel au retrait du tissu carcinomateux, mais après soixante cinq-minutes, l'élément sarcomateux existait seul dans la tumeur.

**Rayons X. Radium. Rayons ultra-violets.** — Avec MM. Nogier et Jaubert de Beaujeu, nous avons étudié l'action des rayons X sur *le tissu cancéreux* avant son inoculation. Nous avons surtout utilisé la tumeur B qui nous donne les meilleurs résultats de transplantation (80 à 100 pour 100) et dont l'énergie prolifique très marquée, donne ainsi plus de relief à la comparaison des diverses séries d'expériences. Nous avons procédé de la façon suivante.

Le plus souvent, nous avons choisi une tumeur volumineuse, dont l'inoculation remontait à un mois environ. Ce sont celles-ci qui nous ont donné les meilleurs résultats de transplantations, qui se sont montrés les plus « virulentes ». La tumeur était surtout choisie volumineuse pour que la même tumeur puisse être inoculée à trois lots différents, le plus souvent de 15 souris, soit 45 animaux à chaque expérience. La greffe présentait ainsi des qualités uniformes. Cependant, si le poids de la tumeur ne nous permettait pas d'inoculer approximativement 5 grammes à chaque lot, nous prenions deux tumeurs à peu près identiques (d'âge et de poids) dont nous faisions un mélange intime par un broyage commun. La tumeur, enlevée sur une souris vivante, était donc découpée en de très menus fragments. Légèrement broyés, puis pesés en plusieurs lots égaux, ceux-ci étaient ensuite étalés en couche mince sur des lames de carton, de plomb ou d'aluminium stérilisés. Avant de les placer sous l'ampoule on enveloppait chacun d'eux d'un papier filtre stérilisé, afin de les protéger des impuretés de l'air. Ces lames, servant

de support aux menus fragments de tissu cancéreux, étaient ainsi exposées à l'irradiation des temps égaux ou très différents. On remarquait après la séance la pâleur des tissus, très notablement blanchis comparativement à ceux conservés intacts dans une plaque de Petri pour servir à l'inoculation des « témoins ». Ces fragments étaient de nouveau légèrement broyés pendant que nous ajoutions peu à peu du sérum physiologique en quantité suffisante pour aspirer 2 centimètres cubes de cette émulsion dans une seringue à large orifice. L'inoculation était pratiquée face ventrale. Nos expériences ont porté sur près de 600 souris, en voici un exemple, avant le résumé de nos constatations.

Expérience I. — Tumeur irradiée pendant trente minutes. Chaque lot de quinze souris (d'un poids d'environ 230 grammes) a reçu approximativement 5 grammes de tumeur, soit irradiée, soit intacte.

| | 1er LOT | 2e LOT | 3e LOT |
|---|---|---|---|
| Distance de l'anticathode. . . . | 10 cm. | 10 cm. | Témoins |
| Etincelle équivalente. . . . . | 6 cm. | 17 cm. | Pas d'irrad. |
| Milliampère . . . . . | 1,3 | 0,4 | » |
| La tumeur absorbe du rayonnement incident[1] . . . . . | 50 pour 100 | 10 pour 100[2] | » |
| Poids du lot un mois après l'irradiation. . . . . | 240 gr. | 290 gr. | 380 gr. |
| Succès de l'inoculation . . . . | 0 | 10 sur 15 | 14 sur 15 |

[1] La quantité de rayons X absorbée a été déterminée par la méthode de l'électromètre (Jaubert de Beaujeu).
[2] Filtre d'aluminium de 2/10e de millimètre.

Expérience II. — Approximativement, mêmes conditions physiques d'irradiation. Temps d'exposition : vingt minutes.

Trois lots de douze souris : 1er lot; témoins, pas d'irradiation; 2e lot, fragments placés sur lame de carton; 3e lot, fragments placés sur lame de plomb.

*Résultats.* — 1er lot (témoins) 8 succès sur 12. 2e lot (carton) 3 succès sur 12 (tumeurs petites). 3e lot (plomb), 0 succès.

Quand aucun trouble accidentel, — en particulier d'infection —

n'est venu compromettre totalement les résultats de nos expériences, celles-ci n'ont montré de différence que dans le degré d'opposition constaté entre les divers lots de souris inoculés. Dans l'expérience I, le poids des souris témoins est particulièrement élevé, ce qui marque un contraste plus frappant avec les deux autres séries. Dans l'expérience II, les effets *apparents* qui résultent de l'irradiation des fragments placés sur lames de plomb ou de carton, ne sont pas très sensibles. Nous les préciserons quelque peu dans la suite, à propos de l'immunisation consécutive à de semblables inoculations. L'effet des rayons secondaires (produits par l'interposition de lames de plomb) sur la virulence des tumeurs nous a paru très marqué et nous avons entrepris de nouvelles recherches à ce propos.

Il faut noter, que dans les jours qui suivent l'inoculation, c'est-à-dire vers le sixième jour, certaines souris inoculées de cette façon (souris du premier lot par exemple, expérience I), présentent un début de développement de tumeur. Il y a plus exactement formation d'un plastron, c'est-à-dire que nous avons senti une masse plus étalée, et de consistance plus molle que dans le cas de développement de tumeur aux allures franches. Ce plastron se résorbe plus ou moins rapidement suivant les souris. Il est exceptionnel de voir une tumeur se développer dans la suite. Macroscopiquement, l'autopsie permet de constater une boule d'œdème et une infiltration hémorragique de la région où se sont répandus les fragments.

Nous pouvons dire en résumé :

1° Les rayons X agissent directement sur les cellules cancéreuses elles-mêmes ;

2° Cette action influence davantage l'énergie de croissance de ces cellules que leur aptitude à l'inoculation [pourcentage peu diminué, mais tumeurs peu prolifiques (voir 2$^{me}$ lot)].

3° Les rayons X agissent d'autant plus qu'ils sont plus absorbés.

Des résultats semblables ont été obtenus par Bashford, à l'aide du radium. L'action des rayons X est, semble-t-il, beaucoup plus vigoureuse que celle du radium ; nous en ferons une étude comparative à propos du « traitement curatif ».

Nous avons cherché à anéantir de la même façon la virulence des tissus cancéreux par une exposition aux rayons ultra-violets. Sans doute du fait de la protection — impossible dans ce cas — des fragments par un papier filtre, ou de quelqu'autre accident opéra-

toire, nos inoculations (deux séries de trente souris) ont été suivies d'une suppuration très abondante.

---

## III. — Etude du terrain et de ses modifications expérimentales.

A. — *Le terrain sans modification expérimentale.* — Variations de virulence suivant le point d'inoculation, l'âge, le sexe de la souris. Individualité de chaque animal.

B. — *Le terrain expérimentalement modifié.* — Souris d'origine différente, ou de même origine, mais soumises à une alimentation différente.

### A. — Le terrain sans modification expérimentale.

Nous avons vu l'insuccès des expérimentateurs qui cherchèrent à greffer du tissu cancéreux d'une race à une autre, de l'homme à animal, ou d'animal à animal, même prochement allié (rat et souris). On s'explique facilement ces résultat quand on sait de quelle fragilité est l'aptitude d'une souris aux transplantations de tumeurs.

Nous étudierons donc les qualités de ce « terrain » que constitue véritablement la souris porte-greffe, quand on ne l'a pas modifié expérimentalement, puis quand on cherche à provoquer un trouble susceptible de changer ses qualités. Les modifications de « virulence » nous serviront encore de guide pour apprécier les résultats.

**Point d'inoculation.** — Tout comme pour la greffe, le mode opératoire concernant le terrain, peut avoir son influence dans la *virulence apparente* des inoculations. La région ventrale est la plus favorable, la tumeur se développe alors entre l'aine et l'aisselle. La région dorsale est au contraire un facteur d'insuccès. L'expérimentateur tiendra encore compte de ces données, et la dernière méthode aura son indication quand on voudra faire résorber une émulsion de tumeur en vue d'immunisation.

**Age.** — Nous avons déjà dit que le meilleur terrain était celui que nous fournissait une souris jeune et vigoureuse ; c'est l'opinion de nombreux expérimentateurs, et il convient de citer les paroles

de Bashford et Murray à ce propos. « Nous avons trouvé que la plus grande aptitude des jeunes animaux est même plus marquée que nous ne le supposions au début. L'inoculation d'une tumeur respectivement chez des animaux jeunes ou vieux, peut donner des résultats similaires dans les deux cas ou même un résultat moins favorable chez les jeunes souris, pourtant aujourd'hui de tels résultats sont exceptionnels dans nos expériences. Il est de règle qu'un pourcentage plus élevé de tumeurs se développe chez les jeunes animaux et que celles-ci atteignent de grandes dimensions plus rapidement après l'inoculation. Les tumeurs qui se sont développées le plus rapidement, c'est-à-dire atteignant un poids de 1 gr. 05 sur une souris de 9 grammes en cinq jours, et celles atteignant dans la suite les plus grandes dimensions comparativement à la grosseur de l'hôte, ont toujours été rencontrées chez de jeunes souris, quoique les tumeurs de 7 ou 8 grammes se développent aussi rapidement chez des animaux adultes Les tumeurs à croissance lente, qui restent relativement de petite dimension, se rencontrent chez les jeunes et chez les vieux animaux. Le degré jusqu'auquel la jeunesse de l'animal favorise habituellement la continuation de la croissance après la transplantation, peut être illustré par les résultats de dix-huit séries d'inoculations, dans lesquelles des fragments de tumeurs de la même origine, furent transplantées simultanément chez des animaux jeunes et vieux : 214 implantations chez des animaux adultes de trois à six mois donnèrent 62 tumeurs ou 29 pour 100 de succès ; 363 implantations chez des animaux jeunes de cinq à sept semaines donnèrent 172 tumeurs, ou 47 pour 100 de succès. Ce résultat n'est nullement un cas extrême, soit par rapport à la proportion de succès, soit par rapport à la différence d'âge des animaux inoculés. »

Lewin remarque aussi que son cancer du rat se greffe plus facilement sur des rats de six à huit semaines que sur des rats de plusieurs mois ; c'est-à-dire que chez les premiers, le pourcentage de succès était plus élevé, la prolifération plus rapide, et plus abondante.

**Sexe.** — Les souris femelles semblent plus souvent atteintes *spontanément* que les mâles. Pour la transplantation, les jeunes souris semblent présenter une aptitude égale. Cependant une femelle en période de gestation ou d'allaitement constitue un

terrain presque réfractaire aux inoculations. Si la tumeur existait déjà, elle sera arrêtée dans son développement parfois résorbée. Il faut donc en pratique inoculer de préférence les mâles, ou isoler les souris de l'un et l'autre sexe; mais après inoculation de ces lots de souris mâles ou femelles, il faut encore n'établir de comparaison qu'entre lots de souris de même sexe.

**Individualité de chaque animal.** — Nous devons encore noter que toute souris qui présente quelque trouble apparent dans son état général, qui est rendue débile par la vieillesse, un point de suppuration, la gestation ou l'allaitement devient un mauvais porte-greffe. Parfois si le trouble dans l'organisme n'est que passager, on pourra voire seulement un retard dans la prolifération de la greffe, ou un arrêt dans la croissance qui pourra reprendre quand l'état général sera redevenu meilleur. Enfin toutes les souris, même d'un même élevage, ne présente pas un terrain uniforme, et comme le dit Bashford, « l'influence de l'individualité, c'est-à-dire la somme totale des changements dus à la vie passée de l'organisme, fait que beaucoup de souris sont différentes les unes des autres. Cette différence ira en augmentant avec la longueur de vie de l'animal. Les difficultés pour obtenir les succès dans les premières transplantations des tumeurs spontanées, peuvent s'expliquer en songeant que les animaux qui viennent d'être inoculés fournissent un tissu environnant tellement nouveau aux cellules cancéreuses implantées, que celles-ci ne peuvent survivre à l'interruption de leur nutrition. Leur défaut de croissance n'implique pas nécessairement qu'elles manqueraient de proliférer chez leur nouvel hôte, si elles trouvaient chez celui-ci les conditions auxquelles elles ont été accoutumées. Des cellules qui ont reçu, et qui se sont assimilé le sérum de l'organisme d'une souris, pendant deux ans par exemple, peuvent facilement mourir, ne pas s'adapter, quand elles sont transplantées sur un nouvel organisme. »

### B. — Le terrain expérimentalement modifié.

Nous allons traiter ici une partie des variations expérimentales que l'on a pu apporter au terrain. Cette étude sera complétée dans le chapitre suivant à propos de l'immunité. Cependant, sans aucune

injection préventive, on peut modifier le terrain, en choisissant des souris de race différente, ou soumises à des alimentations diverses.

**Souris d'origine différente.** — Michaelis a signalé que les souris de Berlin étaient réfractaires à la tumeur Jensen, alors que les souris Danoises donnaient 70 à 80 pour 100 de succès. Avec cette même tumeur, Borrel et Haaland obtinrent au début un très faible pourcentage, qui alla bien en augmentant mais sans cependant dépasser 30 à 40 pour 100.

Haaland, travaillant dans le laboratoire d'Ehrlich avec une tumeur sarcomateuse constata que les souris de Berlin fournissaient un terrain très favorable au développement de cette tumeur, tandis que les souris de Christiana ne présentaient après l'inoculation qu'un léger épaississement bientôt résorbé. Les souris de Hambourg étaient plus susceptibles, comme on peut en juger par les chiffres suivants ;

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 128 | souris de | Berlin | donnèrent | 124 | tumeurs : | 97 | pour | 100 |
| 143 | — | Hambourg | — | 35 | — | 24 | — | — |
| 16 | — | Copenhague | — | 0 | — | 0 | — | — |
| 20 | — | Christiana | — | 0 | — | 0 | — | — |

Haaland a précisé cette aptitude spéciale des souris aux différentes greffes par l'expérience suivante. Il inocula 6 souris danoises et 6 souris berlinoises avec le produit du mélange du carcinome Jensen et du sarcome d'Ehrlich. Les souris berlinoises ont toutes donné du sarcome pur, sans carcinome, tandis que les souris danoises ont donné seulement un carcinome Jensen et pas de sarcome. Cette expérience est concluante.

D'une façon générale, une tumeur « née » à Berlin par exemple, à la suite d'une augmentation progressive du pourcentage de succès, du fait des transplantations successives pourra donner du 100 pour 100 quand, inoculée à des souris de l'élevage même d'où provient la souris cancéreuse. Nous recevons à Lyon, des souris cancéreuses de cette même variété de tumeur, nous l'inoculons à des souris de l'élevage de notre laboratoire ou fournies par notre éleveur français : nous arriverons à obtenir, après un certain nombre de générations (en l'espace de six mois environ), un pourcentage

maximum de succès de 50 pour 100. Si maintenant nous faisons venir de Berlin des souris saines de la même provenance que la souris cancéreuse, si nous inoculons ces souris berlinoises avec cette tumeur « née » à Berlin, mais transplantée depuis un certain temps sur des souris françaises, notre résultat ne sera pas meilleur. Cette tumeur donne cependant à Berlin du 100 pour 100 de succès, nous l'avons inoculé par le même procédé, sur les mêmes souris, mais sans renouveler notre « culture » de tumeur. Celle-ci, déshabituée de son terrain a subi des modifications, c'est pourquoi retransplantée sur son premier terrain de culture, elle ne trouve plus les mêmes conditions favorables à son développement. Ces résultats ont été constatés par de nombreux expérimentateurs, du fait des échanges fréquents de tumeurs entre différents laboratoires.

C'est ainsi qu'Haaland a signalé que des souris de Berlin originairement très sensibles au sarcome d'Ehrlich, après un séjour de plusieurs mois en Norvège, sont devenues relativement réfractaires vis-à-vis de cette tumeur. Ces phénomènes intéressants ont reçu comme une explication grâce à certaines expériences qui ont pu établir qu'une alimentation légèrement différente, modifie ainsi les qualités réceptives du terrain que présente la souris porte-greffe, modifications que ne tarde pas à s'assimiler la greffe elle-même et qui lui sont transmises par les hôtes successifs qui la nourrissent.

**Souris de même origine soumises à une alimentation différente.** — Les patientes recherches que nous allons rapporter maintenant donnent encore plus de relief à cet acclimatement de tissu cancéreux à un terrain déterminé. Quand on le transplante sur un terrain très nouveau pour lui, ce passage brusque se traduit par une chute sensible dans sa « virulence » (pourcentage de succès, prolifération des tumeurs). Mais peu à peu, il se fait à ses nouvelles conditions, et retrouve progressivement sa « virulence ». L'alimentation peut suffire à modifier rapidement le terrain de culture que fournit la souris porte-greffe.

L. Nègre a rapporté récemment les résultats d'observations portant sur « l'influence des variations du régime alimentaire dans la transplantation des tumeurs de la souris ». Ces recherches ont été faites pour établir « si des souris cancéreuses soumises à un régime alimentaire déterminé ne donneraient pas des tumeurs plus

difficilement inoculables à des souris soumises à un régime différent, et plus facilement inoculables à des souris soumises au même régime ». Il fit varier l'alimentation en donnant tous les deux jours environ, aux divers groupes de souris, de même âge et de même origine, du pain trempé dans les solutions à 5 pour 1000 de différents chlorures.

Les résultats de ces intéressantes expériences entreprises depuis le mois de décembre 1907, jusqu'au mois de mai 1909, montrent à quel point les variations du régime alimentaire ont une influence sur la transplantation des tumeurs :

« 1° La tumeur B, qui est inoculée à des souris normales avec des succès de 90 à 100 pour 100, ne passe plus qu'avec un pourcentage inférieur à 50 pour 100 sur des souris soumises pendant quatre mois à un régime alimentaire différent.

« 2° La tumeur B peut s'acclimater peu à peu à un régime salin déterminé. La proportion des succès augmente à mesure que la tumeur passe sur des souris alimentées avec un même sel et même avec ceux qui ont une influence particulièrement empêchante sur le développement des tumeurs, comme le Na Cl et surtout le Ba $Cl^2$.

« Les expériences d'inoculation d'une tumeur habituée à un sel déterminé, à des souris alimentées avec des sels différents, ont donné des résultats moins concluants. D'une façon générale, la tumeur B acclimatée à un sel déterminé passe avec un pourcentage moindre, sur des souris soumises à un régime salin différent. Mais nous avons constaté des variations qui peuvent s'expliquer soit par le fait que des souris n'avaient pas toutes ingéré en même quantité les solutions salines qu'on leur donnait, soit par le fait que l'accoutumance de tumeur à leurs sels respectifs n'était pas suffisante » (L. Nègre).

Comme nous l'avons dit, les modifications apportées au « terrain » du fait d'une tumeur préexistante chez la souris réinoculée, ou de toute inoculation faite dans le but de provoquer l'immunité, feront l'objet du chapitre suivant.

Nous en savons assez pour traiter maintenant de la formation et de la purification des « tumeurs mixtes » avant de passer rapidement sur les diverses tentatives de traitement curatif.

---

## IV. — Formation et purification des tumeurs mixtes.

Ce que l'on entend par « tumeur mixte » :
A. *Formation des tumeurs mixtes.* Expériences d'Apolant. — Mélange d'éléments carcinomateux et sarcomateux à cellules rondes ou fusiformes; d'éléments sarcomateux et chondromateux. Résultats.
B. *Purification des tumeurs mixtes.* Expériences d'Haaland. — Chauffage appropriée de la greffe avant l'inoculation. Purification biologique par modification du terrain. Résultats.

Nous avons fait précédemment l'étude de l'évolution de la greffe transplantée et des transformations histologiques qu'elle peut parfois présenter. Cette étude nous amènera dans la suite à chercher une interprétation de ces différents phénomènes, et si *toute cellule néoplasique n'a pas une même origine.* Cependant, *la cellule* peut se différencier pour constituer *un tissu* et, suivant la variété de ce tissu, *les cellules* possèdent des qualités vraiment personnelles. Cette individualité des tissus se manifeste à l'expérimentateur par une marche clinique différente de la tumeur, et par des différences dans leur résistance aux diverses épreuves qu'on leur a fait subir. Les expériences que nous allons rapporter sont une démonstration de cette individualité des tissus.

L'évolution vers le sarcome d'une tumeur primitivement carcinome se marque par un stade intermédiaire, où l'on voit en présence des cellules épithéliales et des cellules sarcomateuses. C'est ce stade de « tumeur composite », *constituée d'éléments également malins,* que l'on entend par l'expression de « tumeur mixte » ou que Von Hansemann a appelé « carcinoma sarcomatodes ».

Il est possible de constituer expérimentalement de semblables tumeurs composites, par le mélange intime de deux tissus également cancéreux et parfaitement différenciés. Un expérimentateur connaissant bien les propriétés de chacun de ces tissus, pourra ensuite, chasser de cette tumeur un des éléments constituants.

### A. — Formation des Tumeurs mixtes.

Nous allons résumer les expériences d'Apolant. Il est parti des deux observations suivantes dues à Ehrlich :

1° Dans le cas ou l'on mélange, d'une part carcinome, d'autre

part sarcome, les deux composants s'unissent pour constituer un type nouveau ; celui qu'ont observé Lœb, Liebmann et Bashford, et qui répond au carcinoma sarcomatode de Von Hansemann.

2° Dans le cas où l'on mélange, d'une part carcinome ou sarcome, d'autrepart le chondrome, il ne se réalise pas de type nouveau ayant son unité, on n'obtient qu'un mélange où les deux composants croissent juxtaposés en conservant leurs caractères propres.

Si l'on fait des greffes mixtes pour obtenir des tumeurs mixtes, les tumeurs employées peuvent ne pas avoir le même degré de virulence, de telle sorte que l'une plus active peut se développer seule, ou presque seule en opprimant l'autre. Il convient donc avant d'inoculer, de balancer, d'égaliser autant que possible la « virulence » qui, comme nous savons est la résultante de deux facteurs : 1° l'énergie de prolifération et 2° l'inoculabilité qui se manifeste par le pourcentage des succès à la greffe. Or, nous savons que ces deux facteurs sont indépendants, si bien qu'on peut agir sur l'un ou l'autre individuellement. Une température très basse agit plus sur l'énergie de prolifération des cellules que sur leur aptitude à la transplantation. Ainsi, on peut de cette façon modérer en quelque sorte telle énergie de croissance, appareiller sous ce rapport les deux tumeurs que l'on veut mélanger pour produire une tumeur mixte.

Apolant a réalisé les mélanges suivants :

I. — 1. Carcinome + sarcome à cellules rondes.
2. Carcinome + sarcome à cellules fusiformes.

II. — 1. Chondrome + sarcome à cellules rondes.
2. Chondrome + sarcome à cellules fusiformes.

Ayant observé une transformation marquée dans l'énergie de prolifération du sarcome employé pour ces expériences, il s'agissait, par conséquent, de ralentir cette énergie nouvelle pour obtenir des tumeurs mixtes. Il songea à profiter des résultats acquis précédemment, c'est-à-dire l'action de ralentissement du froid sur l'énergie de prolifération des cellules. Nous allons voir que par tâtonnements, Apolant est parvenu à préciser les conditions de réussites expérimentales. Nous ne reproduirons que les principaux tableaux.

Dans chaque série, le sarcome fut soumis à une température de — 10 degrés, pendant des temps variables : un, deux, trois, et

jusqu'à quinze jours. On inocula le produit du broyage des deux tissus à allier. L'examen histologique pratiqué sur la masse entière de la tumeur nouvellement formée, permit de faire les constatations suivantes.

TABLEAU I

**Mélange de carcinome et de sarcome à cellules rondes.**

| Temps de l'influence du froid sur le sarcome. | Résultats. |
|---|---|
| 1 jour. — | 1. Sarcome pur, avec en un point, îlot d'épithéliome. |
| — | 2. Sarcome pur. |
| — | 3. Sarcome pur, avec îlot d'épithéliome. |
| — | 4. Carcinome sarcomatode, mais avec prépondérance du sarcome. |
| 2 jours. — | 1. Sarcome presque pur, seulement à une place, un peu de carcinome sarcomatode. |
| — | 2. Carcinome sarcomatode (les composants sont souvent isolés). |
| — | 3. Carcinome presque pur. |
| 3 jours. — | 1. Carcinome sarcomatode. |
| — | 2. Carcinome sarcomatode (les deux composants en partie isolés). |
| — | 3. Carcinome sarcomatode (prédominance du sarcome). |
| — | 4. Carcinome sarcomatode (les deux composants isolés. |
| — | 5. Sarcome presque pur. |
| . . . . . | |
| 7 jours. — | 1. Carcinome sarcomatode. |
| — | 2. Carcinome sarcomatode. |
| — | 3. Carcinome sarcomatode (les deux composants en partie isolés). |
| — | 4. Carcinome sarcomatode (les deux composants en partie isolés). |
| — | 5. Carcinome sarcomatode. |

### Tableau II

**Mélange de carcinome et de sarcome à cellules fusiformes.**

| Temps de l'influence du froid sur le sarcome. | Résultats. |
|---|---|
| 1 jour. — | 1. Sarcome pur (à une place, petite portion de carcinome). |
| — | 2. Sarcome avec petits îlots carcinomateux. |
| — | 3. Sarcome pur. |
| — | 4. Sarcome pur. |
| . . . . . | |
| 15 jours. — | 1. Sarcome pur. |
| — | 2. Sarcome pur. |
| — | 3. Sarcome pur. |
| — | 4. Carcinome sarcomatode (les composants sont souvent isolés). |

### Tableau III

**Mélange de chondrome et de sarcome à cellules rondes.**

| Temps de l'influence du froid sur le sarcome. | Résultats. |
|---|---|
| 1 jour. — | 1. Sarcome presque pur (le chondrome existe d'une façon notable, mais inférieure au sarcome). |
| — | 2. Petits îlots de chondrome isolés dans le sarcome. |
| — | 3. Ilots de chondrome considérables, bien isolés dans le sarcome. |
| — | 4. Sarcome pur. |
| . . . . . | |
| 13 jours. — | 1. Sarcome et chondrome isolés (le chondrome en grande partie hémorragique). |

| Temps de l'influence du froid sur le sarcome. | Résultats. |
|---|---|
| 3 jours. | 2. Chondrome hémorragique, et de très petits îlots de sarcome. |
| — | 3. Chondrome hémorragique, exclusivement. |
| — | 4. Chondrome pur (une grande partie hémorragique, une petite peu vascularisée). |

TABLEAU IV

**Mélange de chondrome et de sarcome à cellules fusiformes.**

| Temps de l'influence du froid sur le sarcome. | Résultats. |
|---|---|
| . . . . . | . . . . . |
| 3 jours. | 1. Sarcome avec de rares îlots de sarcome. |
| — | 2. Sarcome avec de rares îlots de sarcome. |
| — | 3. Sarcome avec quelques îlots de chondrome nécrosé. |
| — | 4. Sarcome avec abondance de chondrome nécrosé. |
| . . . . . | . . . . . |
| 19 jours. | 1. Chondrome hémorragique isolé et sarcome. |
| — | 2. Sarcome avec chondrome hémorragique en petite quantité. |
| — | 3. Chondrome hémorragique. |
| — | 4. Chondrome hémorragique et quelque peu de sarcome isolé. |

En résumé :

I et II. — On voit que le sarcome à cellules rondes se prête à la formation de tumeurs mixtes beaucoup mieux que le sarcome à cellules fusiformes. On obtient des tumeurs mixtes, avec les cellules rondes, dès le septième jour de refroidissement. Après un séjour de treize jours à la glacière, les cellules peuvent encore se développer. Avec le sarcome à cellules fusiformes au contraire, le froid agit si

peu sur l'énergie de croissance, que le tissu refroidi pendant quatre et même neuf jours, se développe encore assez pour opprimer le tissu carcinomateux. Si l'on prolonge le refroidissement, il arrive un moment où subitement le sarcome fléchit, et c'est le carcinome qui prend la prépondérance. Ainsi, on peut obtenir toute une série de tumeurs mixtes avec aux extrêmes, soit prédominance de sarcome, soit prédominance de carcinome et dans les degrés moyens, le type du carcinoma sarcomatode.

III et IV. — Il en est tout autrement des mélanges de sarcome et de chondrome. On obtient à peu près jamais de tumeurs mixtes, où les deux composants soient en équilibre. Dans les cas où ils sont à peu près balancés, les îlots de chondrome se présentent comme des points nécrosés parmi le sarcome qui les submerge. Quand le chondrome témoigne une énergie plus grande, il se développe en zones très richement vascularisées, autonomes, et on a deux tissus juxtaposés non mêlés.

La raison pour laquelle ces deux tissus, issus du même feuillet, ont si peu d'aptitude à s'associer, Apolant la trouve dans les propriétés du chondrome observées par Ehrlich et dont nous avons déjà parlé (p. ooo). Le chondrome a besoin de se vascularisèr beaucoup pour se développer, c'est une tumeur à tendance hémorragique. Si la vascularisation manque, ou est seulement insuffisante, le tissu se nécrose, c'est ce qui se produit dans le cas d'inoculations intrapéritonéales et chez les animaux immunisés partiellement. Si le chondrome se trouve entouré de tissu sarcomateux peu vascularisé, il se nécrose; si, au contraire, la vascularisation est suffisante, le chondrome se développe pour son propre compte.

En somme, dans les expériences de cette nature, la « virulence » des composants d'une tumeur mixte doit être égale, et si l'équilibre est imparfait, l'un ou l'autre des composants prend le dessus. « Nous devons conclure, dit Apolant, que l'inoculation d'un mélange de sarcome et de carcinome conduit, lorsque la virulence est égale, à la formation d'un carcinome sarcomatode homogène et typique et que quand les éléments constituants d'une telle tumeur sont isolés, c'est qu'il s'agit d'une faute d'expérimentation (broyage imparfait). » L'auteur décrit enfin la courbe établie suivant les résultats que nous venons de résumer, on voit ainsi que le sarcome à cellules rondes se laisse influencer progressivement par le froid, tandis que le sar-

come à cellules fusiformes résiste plus longtemps, puis brusquement on note une chute dans cette résistance.

### B. — Purification des tumeurs mixtes.

Les expériences de purification des tumeurs mixtes ont été faites soit sur les tumeurs mixtes en quelque sorte « spontanément » c'est-à-dire ayant évolué d'elles-mêma vers ce stade intermédiaire, ou sur les tumeurs mixtes artificiellement constituées. Pour obtenir cette purification, en fait l'élimination de l'élément carcinomateux plus facilement influençable que l'élément sarcomateux, on a agi sur la greffe ou sur le terrain. Sur la tumeur, on a encore agi par le chauffage et nous allons voir quelle température est nécessaire. Sur les souris, on a changé leur constitution réceptrice par une ou plusieurs inoculations faites au préalable en vue d'immunisation. Ainsi, chez celles-ci, on a cherché à former comme un tamis, un crible laissant passer certaines cellules à l'exclusion des autres.

Haaland a expérimenté avec une tumeur mixte, dont nous avons déjà fait l'étude à propos des *transformations histologiques des tumeurs transplantées* (p. 000). Nous rappellerons brièvement son origine due aux expériences d'Apolant qui l'obtint par le mélange de quatre séries différentes de carcinomes, respectivement à leur 21e, 33e, 23e et 19e génération. Le stroma de ces diverses tumeurs était très peu abondant. L'une des tumeurs était plutôt un adénome malin. A la 12e, 14e génération provenant de la tumeur dont nous venons de dire l'origine, le stroma se développa de telle sorte qu'à la 16e génération, les éléments carcinomateux et sarcomateux se partageaient à peu près également la tumeur. Mais on remarquait le polymorphisme des cellules fusiformes. Et pendant dix générations la tumeur s'est maintenue ainsi avec une énergie de croissance constante. Haaland s'est proposé de purifier cette tumeur mixte afin d'obtenir sur la souris un sarcome pur (cf. aussi p. 000).

La tumeur fut broyée et le produit aspiré dans des tubes capillaires, d'une même capacité, formant de minuscules tubes à essai fermés à la lampe à l'une des extrémités. Ces tubes plongés en même temps, dans de l'eau à 44 degrés furent retirés après 5, 10, 15, 65 minutes et aussitôt plongés dans de l'eau froide, avant l'inoculation. Pour les inoculations devant servir de contrôle, Haaland réservait

une portion non chauffée et voici le résumé de ses observations.

Le chauffage a retardé l'apparition de la tumeur fille, et le temps de retard a été proportionnel au temps de chauffage. Il put remarquer aussi le ralentissement de la croissance de la greffe et la diminution du pourcentage de succès, seulement de 25 pour 100 au lieu de 80 pour 100 avec les tubes non chauffés. Energie de croissance ralentie, pourcentage de succès diminué : l'altération a donc porté sur la quantité et la qualité des germes inoculés. Tandis que les tubes témoins donnaient des tumeurs mixtes, que les tubes chauffés 5 à 10 minutes seulement donnaient encore des tumeurs riches en tissu carcinomateux, que ceux qui avaient subi 25 minutes de chauffe, ne contenaient que quelques cellules carcinomateuses, les tumeurs provenant des tubes chauffés pendant 65 minutes étaient de purs sarcomes. Mais chez ceux-ci, Haaland nota aussi des caractères particuliers : polymorphisme des cellules plus marqué, mitoses plus nombreuses, enfin présence d'un grand nombre de cellules géantes.

Quant aux essais de purification de ces tumeurs par une méthode biologique, nous renvoyons encore à la traduction du travail d'Haaland. « Tandis que, de cette façon, un sarcome pur à cellule fusiforme fut obtenu à la seconde génération, trois mois après la première apparition de la transformation sarcomateuse, les nombreuses séries sœurs conservèrent leur caractère de tumeur mixte après de nombreux passages. » Cependant, ces tentatives ne sont pas concluantes pour leur auteur, car « il y a trop de possibilité de se tromper avec un processus de purification spontanée ».

---

## V. — Traitement curatif.

I. *Agents chimiques ou microbiens.* — Expériences de Borrel, Sticker, Spiess... Emploi d'arsenic, d'atoxyl, d'anesthésiques ou de microbes.
II. *L'ablation chirurgicale*, complète et précoce, prolonge la vie de l'animal ; tardive et surtout incomplète, active la virulence.
III. *Agents physiques, Rayons X, Radium, Rayons ultra-violets.* — Les agents physiques sont capables de provoquer la résorption totale des tumeurs, mais dans certaines conditions cependant. Etude histologique accompagnant cette résorption.

I. **Agents chimiques ou microbiens.** — Borrel, Bridré et Cernovodeanu inoculèrent, dans la tumeur même de la souris, du trisulfure d'arsenic colloïdal et constatèrent l'expulsion totale de la tumeur cancéreuse, ainsi que la guérison complète de quelques tumeurs récentes. Les injections d'atoxyl se montrèrent extraordinairement toxiques pour les souris cancéreuses.

Sur des chiens porteurs de tumeurs, Sticker a fait des injections d'atoxyl tous les deux jours, en commençant par une dose de 0,01 pour s'arrêter à 0,11. Il a constaté que ce traitement provoquait un arrêt de croissance ou même une diminution du volume des tumeurs, mais dès que le traitement était interrompu, les tumeurs se mettaient à grossir de nouveau.

Ayant aussi employé avec un certain succès du sang défibriné, Sticker eut l'idée de combiner ces deux traitements : l'atoxyl avec le sang. Le traitement consista à injecter d'abord de 10 à 15 centimètres cubes de sang, puis trois fois de suite, à deux jours d'intervalle, 1 centigramme d'atoxyl. Puis on injectait de nouveau 10 à 15 centimètres cubes de sang. Sous l'influence de ce double traitement, qui fut prolongé durant plusieurs mois, Sticker a vu de nombreuses tumeurs expérimentales disparaître complètement. Il en fut de même pour deux gros sarcomes spontanés. Chez l'homme, il put obtenir aussi une amélioration transitoire à la suite d'injection de sang de porc.

Hofbauer essaya diverses substances sur des cancers inopérables et déclare avoir vu certaines tumeurs rétrocéder, les ganglions s'affaisser, en injectant en partie dans la tumeur, en partie dans la peau qui l'entourait : de l'atoxyl (30 centigrammes), de la quinine

(de 0,5 à 1 gramme), de la cholestérine (30 à 50 centigrammes) ou du sérum de bœuf (20 à 30 centimètres cubes).

Par l'injection de trypsine au centre même des tumeurs de souris (tumeur Jensen), Beard a pu provoquer leur nécrose, et, de ce fait, leur résorption.

L'adrénaline a été injectée de la même façon par Bashford. Il constata des hémorragies et une réaction inflammatoire favorable à la guérison.

Spiess employa des substances anesthésiques. Ses premières expériences furent tentées sur les souris d'Ehrlich. Il employa divers anesthésiques, tels que la nirvanine, la novocaïne..., le chlorhydrate de paramidobenzoylpipéridyléthanol, etc... Les injections furent poussées jusqu'au centre même de la tumeur, et voici avec quel résultat : 78 souris furent traitées ; 22 ne présentèrent pas de changement, 30 furent améliorées et 22 guérirent complètement. Ces dernières ne présentèrent pas, vis-à-vis d'une nouvelle inoculation, l'inocuité que l'on a l'habitude de constater chez une souris guérie. Elles furent susceptibles d'être réinoculées avec succès, mais de guérir à nouveau par les mêmes procédés. La guérison ne s'est produite que dans les cas de tumeurs à marche lente. Spiess fit ensuite sans résultat des expériences chez l'homme.

Beebe et Tracy traitèrent des chiens porteurs de lymphosarcomes, avec des émulsions de microbes chauffées à 75 degrés, pendant une heure. Le *Bacillus prodigiosus*, le *Streptococcus pyogenes*, ou un mélange de l'un et de l'autre, firent en un mois regresser les tumeurs, tandis que des injections, faites avec du *Bacillus Coli communis* ou du *Staphylococcus pyogenes aureus*, ne furent suivies d'aucun effet.

II. **L'ablation chirurgicale** d'une tumeur spontanée ou transplantée de souris est suivie des mêmes effets que la pratique de cette opération chez l'homme. Quand elle est précoce et complète, elle prolonge la vie de l'animal ; tardive et surtout incomplète, elle active la prolifération et donne un coup de fouet à la *malignité*. Nous devons étudier les résultats de ces deux sortes d'*expériences* chez l'animal.

L'extirpation apparemment totale d'une tumeur déjà volumineuse est dans la moitié des cas, suivie de récidive. En ce qui concerne

les tumeurs *spontanées*, « l'intervalle qui sépare l'opération et la récidive varie de deux ou trois semaines à plusieurs mois. Plus remarquables sont les cas dans lesquels, sans récidive locale, on trouve, longtemps après, des métastases dans les poumons. Il n'est pas évident que l'intervention chirurgicale active la malignité des tumeurs... » C'est ainsi que « sur 48 animaux opérés, 23 présentèrent des récidives : 2 furent de ce fait opérés trois fois successivement, 6 seulement deux fois, et les autres une fois ». Les tableaux de l'étude de Murray dont nous venons de résumer les observations, montrent que l'opération n'est pas une cause favorisant la généralisation. De gros noyaux métastatiques se rencontrent chez les animaux qui n'ont jamais été opérés, alors que ceux qui ont été opérés plusieurs fois présentent seulement de petits noyaux. Les poumons sont encore ici le siège le plus fréquent de cette généralisation. Nous avons déjà dit qu'une tumeur spontanée avait une croissance plus lente qu'une tumeur transplantée, mais quand elle récidive, sa prolifération devient alors égale à celle d'une tumeur transplantée. Nous devons signaler ici que Loeb a justement réussi à provoquer une accélération dans la croissance des tumeurs en les transperçant d'un fil, en somme, en provoquant de légères hémorragies au sein de la tumeur elle-même.

Ainsi, l'ablation complète reste le meilleur moyen dont nous puissions disposer pour prolonger la vie de l'animal. Mais, pour être efficace, il faut qu'elle soit précoce. La fréquence des métastases n'est alors pas augmentée par l'opération, et sans doute, si l'on en trouve après la mort, celles-ci avaient pris naissance avant l'intervention. Une tumeur spontanée qu'on laisse évoluer librement, donnera lieu aussi fréquemment à de telles généralisations.

Que se passe-t-il dans le cas d'ablation chirurgicale incomplète ? La soudure de l'incision se fera en tissu cancéreux, plus exactement la récidive va courir le long de celle-ci. si la peau met un certain temps à se cicatriser. Nous avons pratiqué incomplètement l'ablation d'une petite tumeur transplantée chez une jeune souris, mais, à dessein, nous avons prolongé et contourné notre incision loin du point où nous avions laissé des fragments de tissu cancéreux. Un bourrelet de tumeur s'est constitué peu à peu, suivant les détours que nous avions pratiqués. Nons avons repris de semblables expériences, mais en faisant une solution de continuité dans notre incision.

Jusqu'à présent, nous n'avons pas vu la récidive franchir le pont du tissu sain ainsi interposé, mais nous devons dire que le nombre des souris examinées est trop restreint pour permettre de conclure. Il est, du reste, difficile de conserver de semblables animaux, qui, ayant une porte d'entrée facile aux infections, meurent souvent d'une façon rapide.

Nous ne ferons que rappeler que la « virulence » de ces tissus de récidive est en général diminuée. Cependant, nous avons exposé que, dans une de nos expériences, nous avions obtenu par l'emploi de tel tissu, de meilleurs résultats de transplantation. Enfin, nous renvoyons à l'étude de Haaland, quant aux transformations histologiques rencontrées dans diverses séries dont l'origine provenait des multiples récidives présentées par la même souris ayant subi des ablations successives.

III. **Agents physiques.** — *Rayons X* : L'effet des rayons X sur les souris porteuses de tumeurs a aussi fait l'objet des recherches entreprises avec MM. T. Nogier et Jaubert de Beaujeu. Voici comment nous avons pratiqué nos expériences :

Aux pattes de la souris, on nouait des attaches que l'on faisait pénétrer dans des encoches pratiquées sur les bords d'un carton sur lequel l'animal était ainsi étalé, face dorsale ou ventrale, suivant les cas. A l'aide de lames de plomb souples, fénétrées exactement suivant la dimension de la tumeur, on protégeait le corps de la souris. Une tumeur un peu volumineuse faisait ainsi saillie hors de l'ouverture pratiquée dans la lame de plomb, qui de cette façon, se trouvait elle-même maintenue, et dans la suite, permettait d'apprécier les progrès de la régression. Plutôt que par des schémas, nous croyons plus simple d'exprimer en poids l'efficacité du traitement. La souris à tumeur était donc pesée soigneusement avant les irradiations, et les jours suivants, on notait les différences de poids des animaux traités, comparativement aux animaux cancéreux dont l'évolution de la tumeur n'était pas inquiétée.

Trois souris pouvaient être irradiées en même temps. Elles étaient placées à 12 centimètres de l'anticathode d'une ampoule Chabaud à eau ; longueur d'étincelle entre 9 et 12 centimètres ; intensité de 0,8 milliampère ; filtres d'aluminium de 2/10 de millimètre.

Nous avons ainsi irradié :

1° Des souris inoculées depuis quinze à vingt jours, porteuses de petites tumeurs ;

2° Des souris inoculées depuis trente jours environ, porteuses de tumeurs très volumineuses, parfois égales à la souris elle-même ;

3° Des souris inoculées depuis deux ou trois mois, porteuses de tumeurs de petit volume (grosse noisette), qui restaient dans un état stationnaire.

Les premières ont, sous l'effet des rayons X, résorbé leur tumeur et ne sont pas mortes.

Les secondes ont (parfois après une seule séance d'une heure, sans filtre) résorbé leur tumeur. Cette résorption était activée, si l'on répétait les séances tous les jours ou tous les deux jours. C'est ainsi qu'une souris d'un poids de 30 grammes avant le traitement, après deux irradiations d'une heure sans filtre, ne pesait plus que 22 grammes, quatre jours après la première irradiation (interposition de lames de plomb entre la tumeur et le carton support). Sans présenter toujours cette rapidité de régression, il est constant qu'en une semaine, une souris à tumeur très volumineuse résorbe — si la mort ne vient pas trop vite — une masse considérable de tissu cancéreux. On assiste à une fonte de cette néoformation, et les souris sont méconnaissables. Notons qu'il importe de les isoler, car ces souris qui meurent infailliblement au sixième ou septième jour, sont très affaiblies et fréquemment dévorées, si on ne les soustrait pas au voisinage d'animaux plus vigoureux.

Enfin, les mêmes doses d'irradiation n'ont eu sur les troisièmes (tumeurs anciennes stationnaires) aucun effet appréciable, ni sur la tumeur, ni sur l'état général de ces souris.

En résumé nous pouvons dire :

1° Que l'action des rayons X est d'autant plus efficace que le tissu de la tumeur est plus jeune et plus prolifique ;

2° La résorption d'une tumeur un peu volumineuse entraîne la mort de l'animal, probablement par intoxication.

**Etude histologique des tumeurs en voie de résorption.** — Il était intéressant d'étudier histologiquement ces tumeurs en voie de résorption si rapide. Après avoir irradié un certain nombre de souris cancéreuses et constaté la résorption plus ou moins avancée des tumeurs, nous avons sacrifié l'animal ou prélevé sur la souris morte ce qui restait

de tumeur, aux fins d'examen histologique. Dans certains cas, afin de préciser les effets de l'irradiation, nous n'avons irradié qu'en un point une tumeur un peu volumineuse, puis fait des coupes dans la masse entière.

Nous avons soumis nos préparations à l'examen de M. le professeur Paviot qui a bien voulu nous inspirer l'analyse que nous allons faire. Les figures ci-jointes reproduisent les principaux aspects rencontrés dans cette étude. Nous décrirons tout d'abord l'aspect normal de la tumeur B.

*Constitution normale de la tumeur B* (fig. 1). — Il s'agit d'un épithélioma glandulaire, à disposition lobulaire, à cellules petites, à protoplasma peu visible, à noyaux ronds ou ovales. Le stroma est à fibre hyaline, grêle, infiltré de nombreuses cellules dont le protoplasme est invisible et dont les noyaux ont une tendance à prendre une forme allongée et en bâtonnet. Les grosses travées de ce stroma, subdivisent la tumeur en gros lobules primaires et de ces grosses cloisons, partent des cloisons plus nombreuses et plus grêles qui subdivisent les lobules primaires en lobules secondaires et tertiaires. Des suffusions sanguines se rencontrent parfois dans le dit stroma, quelque fois aussi en plein lobule épithéliomateux.

*Aspect de la tumeur B après l'irradiation.* — Prenons tout d'abord une des tumeurs irradiées localement, c'est-à-dire qu'une tumeur du volume d'une grosse noix, n'a subi l'irradiation qu'en un point très limité (de la dimension d'un pois) ; les rayons X ont pour ainsi dire perforé le centre de la tumeur, dont la majeure partie est restée protégée par une lame de plomb. (Deux séances d'une heure, sans filtre, dans les conditions indiquées précédemment). Les coupes de la tumeur de la masse entière prélevée quatre jours après la première irradiation, permettent de faire les constatations suivantes.

La formation de la tumeur ne paraît avoir été modifié véritablement que dans la portion qui a subi l'irradiation. C'est en effet là, et rien que là, que l'on voit apparaître au sein des lobules de la tumeur, des cavités rappelant des kystes. Si l'on considère les plus petites de ces cavités, on les voit naître au sein du tissu épithélial. Ce dernier cependant, ne leur fait pas une paroi propre régulièrement tapissé par des cellules cubiques rangées en palissade. Il semble que les cellules épithéliales se sont simplement tassées au voisinage du kyste. La couche des cellules immédiatement en contact avec la

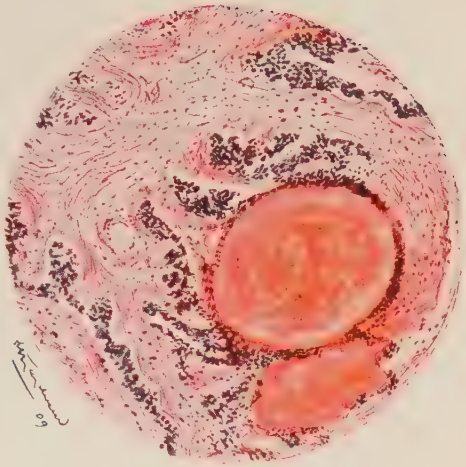


Fig. 3. — *Tumeur B en voie de résorption* (Hem. éosine)

L'irradiation entraîne souvent la formation de kystes, dont la paroi est constituée par le tissu épithélial aplati.

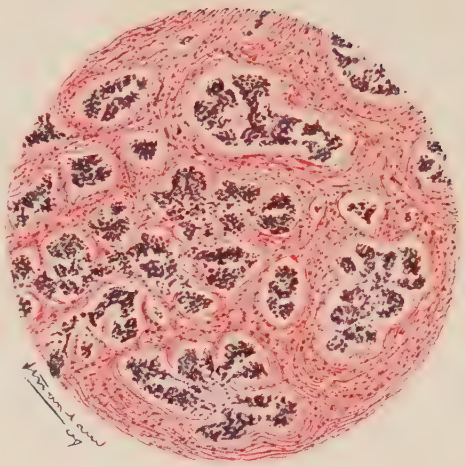


Fig. 2. — *Tumeur B en voie de résorption* (Hem. éosine)

Abondance du stroma, qui subdivise les îlots épithéliomateux.

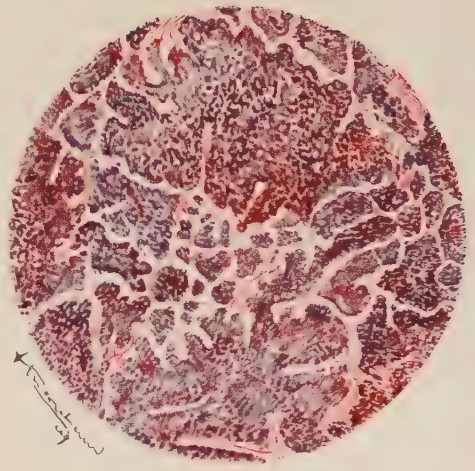


Fig. 1. — *Tumeur B* (Hem. éosine)

Constitution normale. Epithélioma glandulaire à disposition lobulaire.

cavité montre des cellules qui se sont allongées et aplaties tangentiellement à celle-ci. Les plus grands de ces kystes, ont pour ainsi dire, débordé les limites du lobule dans lequel ils étaient nés, et dans leur développement, ont atteint les bandes du stroma dont les fibrilles se sont tassés. C'est ainsi que les plus grandes de ces cavités kystiques n'ont pu rester ovales ou rondes, mais sont devenues polycycliques, et que leur paroi propre paraît toujours mal individualisée et n'être constituée que par le tassement et l'étalement des cellules épithéliales immédiatement à leur contact. Le contenu de ces kystes est en général constitué par une substance que les fixateurs ont transformé en une nappe de petits grains, mais les plus grands ont été souvent le siège d'hémorragie. On voit alors leur contenu constitué : partie par une nappe hémorragique, partie par une nappe granuleuse dans laquelle la nappe hémorragique pousse des pointes et fait des encoches circulaires ou triangulaires, ce qui prouve bien que l'hémorragie a été un phénomène subséquent et secondaire.

D'une façon générale, quand une tumeur volumineuse a regressé presque complètement, et que l'on prélève ce qui reste cependant de la tumeur, aux environs du sixième jour, voici ce que l'on constate :

(Ex. : Souris à tumeur pesée avant l'irradiation = 25 grammes; pesée peu avant sa mort, soit cinq jours après = 18 grammes; deux irradiations d'une heure, la première avec filtre. La tumeur du volume d'une très grosse noix, a été réduite à la dimension d'un noyau de cerise).

Sur ces coupes (fig. 3), deux différences capitales sont à constater. En un point, sont apparus deux grands kystes qui sont arrivés à être tangents par environ le tiers de la circonférence et à ce niveau, ils ne sont plus séparés que par quelques fibrilles grêles du stroma, semé de noyaux de distance en distance. Les lobules épithéliomateux où sont nés ces deux cavités kystiques ont presque disparu, ou se sont étalés, de telle sorte qu'en partie c'est l'épithéliome réduit à une ou deux couches de cellules qui forme la paroi, tandis qu'en d'autres points, c'est le tissu feutré du stroma qui la constitue Dans le reste de la tumeur, si des kystes ne se sont pas formés, il est du moins très net que le tissu du stroma est notablement plus abondant que sur la tumeur point de départ. Ce stroma est non

seulement plus abondant, mais ses fibrilles paraissent plus tassés les noyaux de ses cellules fixes beaucoup plus allongés, étirés et comme déformés. Certains lobules se présentent avec des formations épithéliomateuses très réduites, fragmentés par le stroma qui les subdivise en lobules plus petits et même en menus groupes de cellules épithélioïdes.

Mais ces groupements ne se montrent plus formés de cellules compactes; celles-ci laissent entre elles des espaces claires. On constate aussi que ces îlots de cellules désagrégées, se sont comme rétractés de sorte qu'ils ne sont plus en contact avec le stroma, et comme on le voit sur les figures, l'opposition est aussi très marquée dans la coloration de l'un et de l'autre. Les coupes de tissu normal montrent au contraire une liaison étroite entre stroma et parenchyme, il y a non seulement contact mais à l'examen des bandes de stroma, on constate sur les bords une intimité telle qu'à un grossissement suffisant on voit des cellules *intermédiaires* ayant déjà pris l'hématéine, ayant déjà une forme moins allongée, plus cylindrique, *qui semblent indiquer un trait d'union entre le parenchyme et le stroma.*

Les tumeurs ayant subi une résorption plus ancienne, c'est-à-dire à la fois réduites à de très menus fragments, et prélevées pour l'examen huit jours environ après la première irradiation, le plus souvent ne présentent plus de kystes. On trouve seulement cette même augmentation du stroma déjà signalée, mais la fragmentation des lobules de la tumeur par le tissu du stroma est encore beaucoup plus accusée. D'une façon générale, on peut dire que les surfaces occupées par le tissu fibrillé, sont devenues supérieures à celles occupées par les lobules de cellules épithéliales. Nous aurons à revenir sur ces constatations dans la discussion terminale de notre travail.

**Radium**. — Apolant, à la suite des travaux de Scholtz concernant l'action du radium sur les tissus sains, entreprit cette même étude sur le cancer des souris. Pour ses expériences, il se servit de 20 milligrammes de radium. Les souris traitées étaient atteintes de carcinome, de deux séries différentes. Les unes au nombre de 13, d'une série présentant souvent des métastases — surtout pulmonaires — les autres, au nombre de 19, d'une série où les métastases

se rencontraient exceptionnellement. Sur le premier lot des 13 souris, Apolant en conserva 6 comme témoins, 7 furent donc traitées. Sur le deuxième lot de 19 souris : 11 témoins, 8 traitées. En tout 15 souris furent soumises aux expériences, mais certaines d'entre elles présentaient des tumeurs doubles, de telle sorte qu'en définitive, le traitement porta sur 19 tumeurs.

Le traitement fut commencé douze à quatorze jours après l'inoculation. On disposa le radium de façon telle que le contact avec la peau de l'animal fut très superficiel, n'exerçant aucune compression. La durée et la fréquence des expositions furent très variables suivant les cas.

Les résultats de ce traitement furent la guérison complète de 11 souris à tumeur, et une amélioration très sensible chez les 8 autres. Il s'ensuivit parfois des phénomènes d'inflammation superficielle, même dans certains cas des ulcérations profondes. Quant aux 17 souris témoins, leurs tumeurs continuèrent à proliférer ; 2 d'entre elles présentèrent une résorption spontanée.

Pour faire l'étude des troubles dans la structure histologique des tumeurs ainsi traitées, Apolant soumit de nouveau tout un lot de souris à des expositions répétées. Il les sacrifiait successivement suivant l'importance des traitements subis par chacune d'elles, espérant obtenir ainsi toutes les étapes de cette résorption. Cependant à traitement égal, il constatait de notables différences dans la marche de la résorption. Alors que certaines tumeurs avaient sensiblement regressé après quatre ou cinq séances, d'autres n'étaient pas plus avancées après dix ou quinze séances analogues. Apolant conclut de ses observations, que la destruction des cellules carcinomateuses n'est pas consécutive à la prolifération inflammatoire du tissu conjonctif, mais que l'action du radium s'exerce directement sur le parenchyme. Il devient de ce fait susceptible d'une résorption complète.

Bashford, Murray et Cramer ont expérimenté avec 10 milligrammes de radium, sur des souris porteuses de tumeurs Jensen. Dans les premières séries d'expériences, des souris porteuses de tumeurs de 2 à 3 centimètres, furent soumises à des expositions de trois à trente minutes ; quinze jours après, on notait une résorption marquée chez certaines d'entre elles. « Aucune relation précise ne put être établie entre la durée de l'exposition et ses effets sur la tumeur. »

Ces auteurs étudièrent aussi quelle transformation histologique accompagnait ces résorptions. Ils constatèrent « une prolifération marquée du tissu connectif, divisant la tumeur en petits îlots de cellules » ; l'abondance du stroma, et de la vascularisation nouvelle, et la présence de nombreuses hémorragies.

**Rayons ultra-violets.** — Mlle Cernovodeanu et Negre ont étudié l'action de ces rayons sur les souris porteuses de tumeur B. Il résulte de leurs observations, qu'à courte distance (3 à 4 centimètres), pendant quinze à vingt minutes, les rayons sont nuisibles et provoquent la mort des souris parfois un quart d'heure après, parfois dans les quarante-huit heures qui suivent l'exposition. A une distance de 6 à 20 centimètres, l'exposition peut durer de un quart d'heure à une demi-heure sans inconvénient *apparent*. On voit alors les tumeurs se flétrir et tomber trois ou quatre jours après; une escarre noirâtre est alors constituée; la cicatrisation demande une vingtaine de jours.

Toutes les tentatives de traitement ne s'adressant pas directement aux cellules cancéreuses elles-mêmes, sont restées sans résultat. Nous verrons qu'il est possible de conférer à l'animal un *état de résistance* qui le met à l'abri de la prolifération d'une greffe cancéreuse implantée, mais les mêmes procédés restent impuissants quand la tumeur a commencé à se développer. Nous ne faisons qu'enregistrer ici les résultats négatifs constatés par l'expérimentateur toutes les fois qu'il n'a pas produit une *action destructive directement sur les cellules en activité*. L'étude des diverses conditions qui confèrent à l'animal la *résistance* à la greffe, nous fournira l'occasion de revenir sur ce sujet.

---

## VI. — Résumé.

La « virulence » des tumeurs transplantées se mesure : 1° Par le pourcentage des succès à l'inoculation ; 2° par la grosseur à laquelle sont parvenues les tumeurs en un temps donné. Ces deux facteurs

sont indépendants. On peut voir une série de transplantation à pourcentage élevé de succès, mais des tumeurs petites, et réciproquement d'énormes tumeurs mais un petit nombre de succès. Expérimentalement, on peut agir exclusivement sur l'une ou l'autre de ces qualités de la greffe : l'inoculabilité et l'énergie de prolifération. La « virulence » ainsi déterminée est fonction de la *greffe* elle-même et du *terrain* (souris porte-greffe) sur lequel elle est implantée.

La *greffe* gagne en « virulence » par la multiplicité des transplantations. Une tumeur à son dixième passage est en général plus virulente qu'elle ne l'était lors des premières générations, sans cependant présenter de modifications anatomiques. Les tumeurs *jeunes*, ayant fait un séjour de courte durée sur le même animal, sont plus « virulentes » que les tumeurs *âgées*, ayant évolué lentement. Il en est de même pour les tissus de récidives, de métastases, qui sont généralement moins virulents que le premier tissu développé. Suivant le mode opératoire, *la virulence apparente* des tumeurs est aussi modifiée. La quantité de tissu implanté a un rôle inégal dans les résultats ; on peut avoir de meilleurs résultats avec de fortes doses qu'avec de petites doses, et réciproquement. Certains auteurs ont parlé de « rythme de croissance » pour expliquer ces alternatives dans les résultats de transplantation d'une même tumeur. Le caractère histologique n'a pas de rapport avec la virulence. Quand une tumeur évolue vers un type nouveau (carcinome en sarcome) la virulence diminue progressivement, puis repart de nouveau quand une tumeur d'un type différent se trouve constituée.

L'expérimentation a montré la susceptibilité de la greffe aux lésions mécaniques. Un tissu trop broyé ou soumis à l'action d'agents chimiques ne peut plus être inoculé avec succès. Le tissu cancéreux *intact* conserve sa virulence après un séjour de deux ans à la glacière, et la chaleur à 37 degrés n'a d'effets que si on la fait agir pendant 24 heures. Les rayons X, le radium ont une action très énergique sur le pouvoir de prolifération des cellules cancéreuses.

La souris porte-greffe *(terrain)* présente des aptitudes différentes suivant le point d'inoculation, son âge, son état général ; les souris débiles sont les moins susceptibles. Le greffage d'une même tumeur sur des souris d'origine différente, ou seulement soumises à une alimentation particulière n'est pas suivi de succès. On n'obtiendra de bons résultats que quand la souris, d'où provient la greffe, et la sou-

ris sur laquelle cette greffe est implantée, seront de même origine, auront eu la même alimentation.

Apolant a pu constituer des tumeurs mixtes par l'alliage de tissus cancéreux différents (carcinome + sarcome), qu'Haaland a ensuite purifiées par élimination d'un des éléments constituants. La chaleur et le froid agissent inégalement sur les différents tissus cancéreux, et les expérimentateurs ont utilisé ces constatations pour équilibrer la « virulence » des tissus dans la formation des tumeurs mixtes, ou pour éliminer l'un d'eux dans les expériences de purification.

Le traitement curatif pour être efficace, doit détruire les cellules cancéreuses elles-mêmes. On a employé avec succès les agents chimiques ou les microbes. L'ablation chirurgicale, quand elle est incomplète, ne fait qu'exciter la virulence. Sur ces tumeurs transplantées de souris, ayant une énergie de prolifération très active, l'action des rayons X est particulièrement sensible. Ces tumeurs qui en un mois atteignent parfois le poids de l'animal qui en est porteur, peuvent se résorber complètement en une semaine, mais leur résorption entraîne la mort de l'animal. Histologiquement, chez une tumeur carcinomateuse, on constate la formation de kystes et la prolifération du stroma qui subdivise le parenchyme en un grand nombre de lobules, puis d'infimes îlots carcinomateux. Le radium paraît avoir une action moins énergique. Les rayons ultra-violets peuvent provoquer la nécrose de ces tissus et leur élimination.

---

# CHAPITRE II

## IMMUNITÉ

### I. — Réinoculation et Résorption.

Aptitude à la « réinoculation » des souris
Négatives à une première inoculation ou déjà porteuses de tumeurs.
Ayant résorbé leur tumeur spontanément ou sous une influence expérimentale.
Ayant été débarrassées de leurs tumeurs chirurgicalement.

L'étude des modifications de virulence dues au « terrain expérimentalement modifié » — c'est-à-dire au terrain que fournissent soit des souris de race différente, soit des souris de même race soumises à une alimentation variée, — nous a montré que l'on constatait dans ces cas, une chute considérable dans le pourcentage de succès : de nombreuses souris étaient de ce fait *résistantes* à la greffe d'une tumeur *virulente* cependant pour d'autres souris.

Avant de passer en revue les nombreuses expériences tentées avec plus ou moins de succès dans le but de provoquer cette résistance, nous devons considérer quelle est l'aptitude à la réinoculation des souris ayant été déjà inoculées avec ou sans succès, ou qui ont résorbé leur tumeur. L'étude rapide qui fera l'objet de ce paragraphe, nous servira seulement à montrer comment les expérimentateurs ont été amenés à tenter l'immunisation contre la greffe et à rechercher quelle en était la nature.

I. — **Aptitude à la réinoculation des souris négatives à une première inoculation ou déjà porteuses de tumeurs.**

a) *Souris négatives.* — Quand on pratique des greffes en séries *dans des conditions uniformes*, un certain nombre de souris échappe

presque toujours à l'inoculation; chez celles-ci, la greffe ne présente pas de prolifération. Nous avons inoculé par exemple 100 souris : quinze jours après, nous constatons que 50 sont « négatives » et 50 sont « positives ». Que va donner la réinoculation de ces deux lots de souris, faite avec la même tumeur ou avec une autre race de tumeur.

La première inoculation nous a donné du 50 pour 100 de succès, la réinoculation des 50 « négatives » ne nous donnera plus que du 12 à 15 pour 100 de succès. Il en restera donc plus de 40, qui après la seconde inoculation, seront encore négatives. Réinoculées une troisième fois, nous n'obtiendrons que deux ou trois succès. En somme, les souris *devant être positives* le seront presque toutes à la première inoculation, comme le montre la brusque décroissance du pourcentage, 50 pour 100, 12 pour 100, 2 pour 100, suivant la première, deuxième ou troisième inoculation. Cependant, la résistance des souris qui échappent à l'inoculation n'est que relative puisqu'elle peut être vaincue par une augmentation de la dose d'injection; mais, si au lieu d'augmenter la dose, on la diminue à la seconde inoculation, il y aura alors bien des chances pour que celle-ci ne soit pas suivie de succès. Cette résistance est aussi limitée dans sa durée, et si l'on réinocule plusieurs semaines après ces souris « négatives » une première fois, elles pourront alors se montrer « positives », parfois même hypersensibles.

Cette résistance des souris s'étend-elle à toutes les variétés histologiques de tumeurs? Ehrlich, au début de ses expériences, n'obtint pas de succès de réinoculation, même quand la première inoculation était faite avec des tumeurs peu virulentes et constituées d'une façon différente de celle employée par la réinoculation. C'est ainsi qu'après avoir inoculé sans succès, par émulsion, un certain nombre de souris avec des tumeurs hémorragiques peu virulentes, il les réinoculait encore sans succès avec du sarcome. Par la suite, Haaland, Bashford ont montré qu'au lieu d'un pan-immunité, comme l'établissait Ehrlich d'après ses expériences, on constatait généralement une *spécificité marquée dans cette résistance.* Telle souris rendue résistante par une ou plusieurs inoculations négatives de carcinome, restait susceptible à l'inoculation du sarcome. Les nombreuses expériences que nous rapporterons dans le paragraphe suivant nous dispensent d'insister à ce propos.

b) *Souris porteuses de tumeurs.* — La réinoculation des souris déjà porteuses de tumeurs a donné des résultats absolument contradictoires, suivant les divers expérimentateurs.

Gay a constaté que non seulement la réinoculation pouvait ne pas prendre, mais même que la première tumeur pouvait se résorber entièrement, que si celle-ci n'allait pas jusqu'à la résorption, elle était du moins le plus souvent influencée dans sa structure par la seconde inoculation. Cette influence se traduisait par une dégénérescence des cellules et une prolifération abondante de tissu conjonctif; c'est, comme nous l'avons vu, l'aspect que présente une tumeur en voie de résorption.

Pour Gierke, faisant emploi de tumeur hémorragique, les souris porteuses de tumeurs offrent un meilleur terrain à la reinoculation que les souris normales.

La plupart des expérimentateurs ont obtenu des résultats analogues. Une souris, positive à la greffe d'une tumeur, reste le plus souvent positive à une seconde greffe. C'est ainsi que « dans une expérience de Borrel, faite sur un lot de 12 souris, la première injection fut pratiquée sur le côté gauche avec la tumeur Jensen, et la seconde, à quinze jours d'intervalle, sur le côté droit avec la tumeur B; les tumeurs Jensen étaient déjà grosses sur 5 animaux, moyennes sur 3, absentes chez 4. Les tumeurs B se développèrent d'une façon tout à fait parallèle et avec le même pourcentage : grosses sur 5 souris, moyennes sur 3, absentes sur 4. »

Différents sont les résultats d'Ehrlich qui — lors de ses premières expériences — rencontra une grande difficulté à réinoculer les souris déjà cancéreuses. Il y parvint dans la suite, mais, d'après lui, les tumeurs provenant d'une réinoculation se développent imparfaitement, la première absorbant toutes les facultés nutritives de l'animal.

C'est d'une façon très inégale que nous avons réussi à reinoculer les souris déja porteuses de tumeurs. Nous avons constaté que dans les cas de réussite, la greffe proliférait plus tôt que d'ordinaire — (déjà sensible au cinquième jour) — ; qu'elle était sans influence sur la tumeur préexistante, du moins qu'elle ne la faisait pas résorber, de sorte que les deux tumeurs progressaient parallèlement en conservant leur retard d'inoculation. Par ce procédé d'inoculations répétées, nous n'avons pas obtenu des masses de tumeurs

supérieures à celles qui résultent d'une seule inoculation. Quand une tumeur prolifère avec abondance, il y a un maximun de néoformation de tissu, qui ne dépend plus de la dose inoculée, ni de la multiplicité des greffages, mais seulement semble-t-il, du pouvoir nutritif de l'animal.

Nous n'avons généralement réussi des réinoculations positives, que quand la seconde inoculation était assez proche de la première, alors que la tumeur était encore de faible grosseur. Dans les cas de réinoculation de souris porteuses de tumeurs déjà volumineuses, en plein développement, la réinoculation a presque toujours été négative. [La tumeur (tumeur B) nous ayant servi pour l'inoculation, a été aussi celle dont nous avons fait usage pour la réinoculation ; la méthode de l'émulsion fut employée dans les deux cas.]

Nous devons mentionner ici une communication de Yamanouchi. Cet auteur dit avoir observé chez des souris porteuses de tumeurs — (carcinome d'Ehrlich et de Michaelis) — réinoculées dans le péritoine avec une émulsion de la même tumeur, des phénomènes de réaction : poils hérissés, immobilité et même fréquemment la mort dans les vingt-quatre heures. Ces phénomènes ne seraient pas observés si la seconde inoculation était faite avec une émulsion d'une autre tumeur. Il est vraisemblable de penser avec Apolant qui a repris ces expériences sans les confirmer, qu'il s'agit simplement de phénomènes d'infection opératoire.

II. **Aptitude à la réinoculation des souris ayant résorbé leur tumeur.** — Nous avons vu qu'une souris inoculée une ou deux fois négativement pourra cependant être réinoculée positivement — la troisième fois par exemple — soit avec la même tumeur, soit plus facilement avec une tumeur de structure différente.

Il est fréquent de constater des résorptions spontanées de tumeurs ayant présenté un faible développement. Il est facile, à l'aide des rayons X, de faire régresser une tumeur de grosseur moyenne, sans provoquer la mort de l'animal. Cette résorption, spontanée ou provoquée, confère par la suite la plus forte résistance qu'il soit possible de constater chez les animaux soumis ensuite à des réinoculations successives. On peut dire qu'elle est absolue vis-à-vis de la tumeur qui a été résorbée et qu'elle s'étend même, dans une certaine mesure, aux tumeurs de races différentes employées pour la réinoculation.

III. **Aptitude à la réinoculation des souris ayant été débarrassées de leur tumeur par l'ablation chirurgicale.** — Nous dirons seulement à ce propos qu'en ce qui concerne les animaux porteurs de tumeurs *transplantées*, opérés de leur tumeur, puis réinoculés, ils ne se montrent généralement pas susceptibles dans les jours qui suivent immédiatement l'opération. Dans la suite, ils pourront redevenir aptes à une nouvelle inoculation, mais sans que nous puissions dire si cette aptitude est augmentée ou diminuée. Il est fréquent de constater une récidive locale même après une extirpation apparemment totale de la tumeur. De plus, ces animaux meurent fréquemment des suites opératoires.

Murray a pratiqué l'ablation chirurgicale d'un certain nombre de tumeurs *spontanées*, puis il a réinoculé les mêmes animaux et il conclut que comparativement aux animaux témoins « il résulte, somme toute, des deux séries d'expériences, qu'une tumeur transplantée s'assimile plus facilement aux conditions fournies par les animaux affectés spontanément que par les animaux de même âge, chez qui le cancer ne s'est pas présenté ».

Il résulte, en résumé, de ces expériences, que la réinoculation d'une souris déjà porteuse de tumeur est souvent positive, et ne provoque pas la rétrocession de la première tumeur ; qu'une souris inoculée négativement une ou plusieurs fois ou qui a résorbé sa tumeur, est immunisée.

Ce sont ces diverses constatations qui ont inspiré les expériences que nous allons rapporter maintenant. On a inoculé préventivement des souris avec du tissu de tumeur dont on atténuait la virulence, ce qui permit de constater une spécificité dans la résistance ainsi obtenue. La résorption de telle tumeur n'entraînait la résistance que vis-à-vis de réinoculation de tumeur semblable. Cette spécialisation des *tissus cancéreux* a fait rechercher si l'immunité relative, ainsi obtenue, était le fait du *cancer* ou du *tissu* ; aussi fit-on emploi de tissu sain comme matériel d'inoculation préventive. Ce sont là surtout les expériences entreprises par Bashford, qui a bien voulu nous autoriser la publication d'une partie de ses importants travaux, dont la traduction fera l'objet du paragraphe suivant.

---

## § II. — Résistance et susceptibilité à l'inoculation du cancer[1].

(Bashford, Murray et Haaland.)

Bonnes conditions d'expérimentation. L'absorption d'une tumeur ou de tissus normaux n'est suivie de résistance que pour un animal de la même espèce. Le degré de protection conférée à l'animal est fonction de la dose inoculée et des rapports dans l'histogénèse des tissus cancéreux comme des tissus normaux. Des animaux porteurs de tumeurs peuvent être préservés contre les inoculations suivantes.

Il a été établi à maintes reprises, dans les pages précédentes ou ailleurs, que la possibilité de propager le cancer expérimentalement, a facilité l'étude des conditions de croissance des tumeurs malignes. La production expérimentale de circonstances défavorables à la croissance du cancer a attiré particulièrement l'attention des expérimentateurs à la recherche d'un traitement rationnel de la maladie chez l'homme.

A ce point de vue surtout, la distinction entre la croissance continue de cellules cancéreuses chez un animal affecté spontanément ou chez des animaux normaux, chez lesquels la maladie a été transférée expérimentalement, doit être toujours présente à l'esprit de l'expérimentateur ou du lecteur. Cette considération a dicté les termes du titre de cette étude et, quoique dans la suite le terme « immunité », « souris immunisée » doit être fréquemment employé, c'est seulement pour la commodité et, en aucun cas, ne doit être pris pour indiquer une aptitude diminuée au développement de cancer spontané, mais seulement une altération chez l'animal, telle que l'inoculation de cellules cancéreuses intactes ne soit pas suivie de la formation de tumeur.

La description des différents moyens par lesquels cet effet peut être obtenu, les précautions qui doivent être observées pour expérimenter et pour en interpréter les résultats entraîneront la répé-

[1] In *Third Scientific report of the Imperial cancer research fund.* — **Resistance and Susceptibility to inoculated cancer,** by Bashford, Murray, and Haaland.

tition d'observations déjà décrites. C'est une nécessité du fait de la difficulté et de la délicatesse des procédés et parce que nous désirons que d'autres soient capables de répéter nos expériences.

Depuis les publications concernant la résistance naturelle et acquise des souris à la croissance du cancer, ce sujet a été traité dans les communications de Haaland, Borrel, Bridré, Schône, Lewin, Flexner et Jobling.

Haaland a pu montrer qu'une souris peut être résistante à une variété de cancer transplanté et rester susceptible pour une autre, que l'absorption de quantité même considérable de carcinome Jensen, ne protège pas nécessairement contre les inoculations suivantes faites avec la variété de sarcome expérimental d'Ehrlich, avec laquelle il travailla. Borrel et Bridré montrèrent, confirmant les observations précédentes, que la résistance peut être produite par l'absorption de tumeur sans qu'il se forme de tumeur, qu'une quantité assez considérable de tissu de tumeur était nécessaire et que des résultats semblables pouvaient être obtenus par un traitement préliminaire fait avec du tissu normal de souris (foie, rate, mais pas les testicules) et que les tissus d'une espèce étrangère étaient inactifs. Ils apportèrent une attention considérable aux résultats d'inoculations successives faites avec la même et avec d'autres tumeurs et en vinrent à cette conclusion que, quand de petites doses sont employées, la seconde inoculation donne généralement un résultat parallèle à celui de la première inoculation.

Après nos expériences de propagation des tumeurs de souris, notre attention fut de nouveau attirée sur l'importance de la minutie dans la technique, susceptible de modifier les résultats d'expérimentation. Tout ce qui est établi ici s'applique aux expériences cherchant à montrer les différences de croissance chez les animaux soumis à un traitement préliminaire. On doit apporter le plus grand soin à ce que l'animal employé comme contrôle dans de telles expériences soit absolument identique comme race, âge, poids et santé générale à ceux avec lesquels ils sont comparés. De plus, le matériel d'inoculation doit être injecté à l'animal d'une façon identique. A cette fin, le lieu d'inoculation et la dose de matériel inoculé, doivent être uniformes et cette dernière doit être soigneusement mesurée.

Quand l'inoculation est faite au trocart, l'uniformité de dosage est obtenue en faisant attention aux subdivisions égales du matériel et au choix des fragments. Quand la méthode de la seringue est employée, l'émulsion de tumeur doit être aussi uniforme que possible, préparée avec des instruments coupants et non par le broyage. Le dosage dans la méthode de la seringue est fait par volume et, quand cette dose est petite, il est important d'employer la plus petite aiguille hypodermique pour transmettre les fragments de l'émulsion de tumeur.

La quantité de substances actives doit être établie avec le plus grand soin. Il est évident qu'il serait impossible de comparer la protection conférée par un traitement préliminaire avec deux tissus différents (c'est-à-dire normal et cancéreux), si des quantités inégales et non mesurées de chacun d'eux étaient introduites. L'intervalle entre le traitement préliminaire et les inoculations doit être aussi établi. Son importance est clairement manifeste dans certaines expériences (fig. 13 et 15). Il n'y a pas de doute que si les recherches des différents expérimentateurs étaient faites avec soin de cette façon, de nombreuses contradictions apparentes disparaîtraient.

Il importe de considérer l'importance qui doit être attribuée aux variations fortuites individuelles dans l'aptitude des animaux aux inoculations. Les résultats négatifs d'inoculation sont communément attribués à la résistance naturelle et de nombreux expérimentateurs ont trouvé là une sérieuse difficulté dans l'appréciation de la valeur des résultats des expériences *in vivo* avec le cancer.

Il est probable que des conceptions plus précises seront substituées aux termes indéfinis de résistance naturelle ou d'immunité ou d'athrepsie naturelle, pour expliquer le taux variable entre le nombre d'animaux négatifs ou positifs à l'inoculation faite avec des tumeurs de différentes sortes. Nous avons déjà insisté sur ce fait que, quand les précautions nécessaires sont prises et un nombre suffisant d'animaux inoculés, les résultats des expériences sont comparables.

Les résultats négatifs d'inoculation d'animaux normaux ne sont sans doute pas dus à la présence naturelle d'anti-corps dans le sérum; ce qui le démontre, c'est que de petites doses donnent de meilleurs résultats à l'inoculation de tumeur spontanée que ne le font de fortes doses.

Fig. 2. — Pourcentage de succès plus élevé, et croissance plus rapide des tumeurs chez les souris inoculées avec de fortes doses comparativement à celles inoculées avec de petites doses.

Toutes les souris furent inoculées dans l'aisselle droite. Dose de 1 à 14 = 0.025 et de 15 à 28 = 0,15 cc. d'émulsion de tumeur (méthode de la seringue). — Premier schéma 10 jours après l'inoculation, deuxième schéma, 3 jours après, les autres à une semaine d'intervalle.

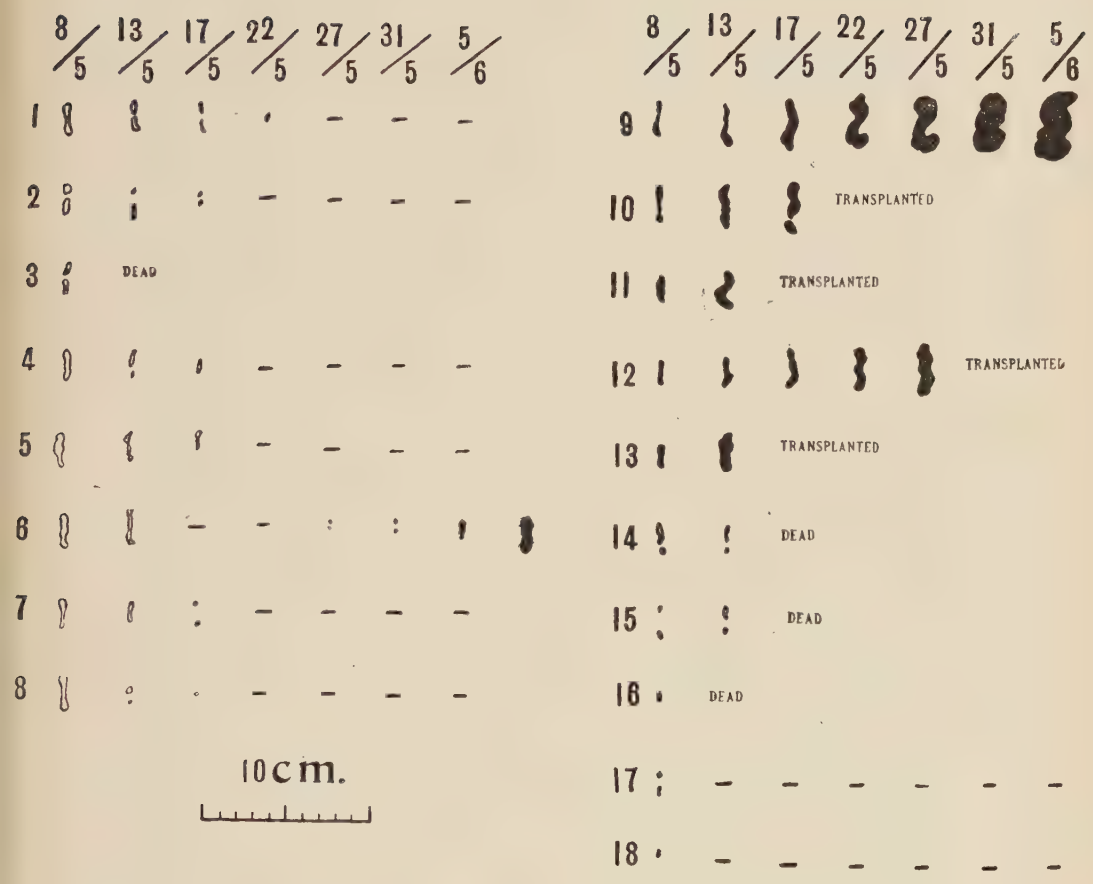



Fig. 1. — Contraste entre les résultats d'inoculation de fortes et de petites doses d'émulsion de la même tumeur chez des souris normales. Toutes les souris furent inoculées dans l'aisselle droite avec une émulsion de tumeur : dose employée de 1 à 8 = 0,1 c c. ; de 9 à 18 = 0,05 c.c. Faire la comparaison avec la figure 2 qui montre une expérience faite avec la même tumeur, et où on obtient un effet inverse en augmentant la dose.

Hertwig et Poll ont soutenu que le fait d'avoir des animaux positifs ou négatifs parmi des souris soumises à un traitement préliminaire spécial était dû entièrement à des différences fortuites, incontrôlables, dans leur résistance naturelle.

Il est aisé de prouver que les limites, dans lesquelles il est permis d'invoquer l'influence de résistance naturelle, sont très étroites. Certaines tumeurs propagées dans notre laboratoire se développent avec une grande difficulté chez les animaux normaux. En conséquence, un grand nombre d'animaux doit être inoculé à chaque expérience; ils sont conservés dans des cages séparées (de 10 à 12 souris par cage). Quand on fait le pourcentage des tumeurs sur de nombreuses séries de souris, on trouve que le nombre d'animaux positifs ou négatifs dans chaque cage est presque constant à chaque expérience. Quand des différences considérables et constantes, sont rencontrées dans les résultats d'inoculation des animaux normaux en contraste avec les animaux traités, il est absurde d'invoquer l'intervention de résistance naturelle.

Afin que l'on voit bien la nécessité d'uniformiser le dosage, nous allons attirer l'attention sur deux expériences faites avec la tumeur 32[1], qui montrent combien facilement, si l'on ne prend pas les précautions nécessaires, les résultats peuvent être erronés par ce facteur quand différents groupes d'animaux sont inoculés avec le même matériel et au même moment. La figure 1 montre comment les souris recevant 1 centimètre cube d'émulsion de tumeur, présentent des tumeurs qui disparaissent après un début de développement, tandis que chez celles qui se développèrent après une injection de 5 centimètres cubes, 5 sur 7 continuèrent leur croissance. Le développement tardif qui survint chez une souris du premier groupe (n° 6), illustre un phénomène important sur lequel nous reviendrons en parlant des inoculations successives et multiples. La figure 2, d'autre part, montre une autre expérience avec la même sorte de tumeur; on voit que l'injection de fortes doses donne un plus grand pourcentage de tumeurs à croissance plus rapide, que ne le firent des inoculations faites en même temps, sur des souris semblables, avec de petites doses. L'explication des différentes

[1] La tumeur 32 *(squamous celled carcinoma)* est un carcinome à cellule pavimenteuse — avec formation cornée et globes épidermiques — trouvé sur une souris femelle âgée de quelques mois et dont le siège était l'aisselle gauche.

évolutions doit être recherchée dans le changement des qualités biologiques des cellules des tumeurs et dans leur susceptibilité à l'égard d'un environnement défavorable.

Nous devons également insister sur l'importance du dosage exact quand nous nous servons de tumeurs ou de tissus comme substances immunisantes. Dans nos expériences, nous avons employé à ce propos des doses comprisses dans de grandes limites. Nous pensons que pratiquement, il ne convient pas d'introduire plus de 5 centimètres cubes d'émulsion de tissus solide, ou plus de 5 centimètres cubes de sang défibriné. Quand des doses plus fortes que celles-là sont employés, le risque d'infection secondaire est grandement accru et il s'ensuit une diminution désastreuse du nombre des animaux utiles. Il y a un très grand avantage à choisir une dose de substance immunisante juste suffisante, comme il apparaîtra plus loin dans la discussion des expériences elles-mêmes.

Les expériences suivantes ont confirmé les conclusions générales établies dans de précédentes notes par Bashford, Murray, Cramer sur la production de résistance à l'inoculation à l'aide de différents moyens. Les divergences d'opinion qui existent encore entre les expérimentateurs à ce sujet ont rapport à la signification des résultats et à la nature du mécanisme par lequel ils sont produits. Les plus intimes détails des conditions, suivant lesquelles les effets sont produits, sont dès lors d'une grande importance.

Afin que l'exposé de nos recherches soit aussi concis que possible, nous allons tout d'abord établir catégoriquement les conclusions que nous en avons tiré. L'évidence de ces conclusions ressortira surtout par des rapports graphiques montrant le pourcentage de succès et le taux de croissance des tumeurs obtenues dans les expériences avec une explication courte mais suffisante de leur disposition. Les expériences dont il s'agit ici, sont choisies comme étant les plus typiques d'un grand nombre d'expériences semblables. De cette façon, nous gagnerons en concision et en même temps, l'évidence sera plus facilement saisie par ceux qui n'ont pas l'expérience personnelle des tumeurs expérimentales.

1° La protection qui suit l'absorption de matériel de tumeur, est seulement effective contre l'inoculation de tumeur provenant des animaux de même espèce. L'absorption de tumeurs de rat ne protège pas les souris contre les inoculations suivantes faites avec une

tumeur de souris, et les rats traités avec une tumeur de souris ne sont pas résistants à l'inoculation d'une tumeur de rat transplantable;

2° La protection entraînée par l'absorption de matériel de tumeur de la même espèce que l'animal protégé est la plus forte immunité qu'on puisse obtenir contre l'inoculation suivante. Elle l'est moins contre les autres tumeurs d'hystogenèse semblable, et encore moins contre les tumeurs d'hystogénèse différente;

3° De même, un traitement préliminaire avec des tissus normaux peut conférer une protection contre les inoculations suivantes, tout comme le traitement avec du tissu de tumeur, mais ceci aussi n'a lieu qu'avec les tissus de même espèce animale. Une souris ne peut être protégée contre l'inoculation de tumeur de souris, si l'on fait usage de tissu de rat, lapin, cobaye, ou de toute autre espèce plus éloignée;

4° Le degré de protection procuré par des tissus normaux, employés séparément, n'est pas uniforme. En général, cette protection est en rapport avec leur histogénèse : d'autant plus proche parent de la tumeur est le tissu normal employé, d'autant plus grande est la protection contre cette tumeur;

5° Une absorption de tissu de tumeur plus ou moins abondante se produit toujours après l'inoculation, à moins que les greffes ne soient très petites. Si le montant de cette absorption est considérable, elle peut modifier profondément l'aptitude de l'animal pour une seconde inoculation faite dans la suite; elle peut même affecter la continuité de la croissance de la tumeur qui se développe de la première inoculation elle-même. Ainsi nous expliquons la disparition de petites tumeurs qui, après une croissance de dix jours, commencent à se résorber. Comme il a déjà été établi, la résistance naturelle, dans le sens d'une action inhibitrice naturellement présente, ne peut expliquer le phénomène en question dans tous les cas;

6° Ces faits indiquent qu'un animal susceptible peut devenir résistant à l'inoculation, et il a été possible de produire cette altération chez des animaux déjà porteurs de tumeurs en évolution.

Ehrlich fit ressortir avec une évidence absolue que l'absorption de quantité considérable de tumeurs spontanées de souris, rendait une souris normale résistante aux inoculations suivantes de tumeur transplantable. Depuis lors, Schône, Borrel, Bridré et C. Lewin ont

établi que l'absorption de tumeurs des autres espèces ont un effet semblable. Schône, Borrel et Bridré ont expérimenté avec du cancer humain, Lewin fit des expériences croisées avec des tumeurs de souris et de rats. Les figures 3 et 4 montrent la disposition et le résultat d'expériences analogues. On verra (fig. 3), que, en comparaison avec les rats normaux non traités, les rats traités avec du sarcome de souris ou de chat ne sont pas immunisés contre les inoculations suivantes de sarcome de rat. De même, la figure 4 montre que les rats traités avec des tumeurs de souris ou de chat ne sont pas réfractaires à l'inoculation suivante de carcinome de rat. Au point de vue quantitatif, nous n'avons pas pu produire ou accroître la résistance à l'inoculation avec des tumeurs d'une espèce étrangère.

La protection contre l'inoculation résultant de l'absorption de tumeurs spontanée par des animaux normaux est obtenue quand on emploie de fortes doses. Quand la dose immunisante n'excède pas 1 centimètre cube, l'effet est ordinairement peu prononcé, et quand la réinoculation est faite longtemps après, une hypersensibilité peut se manifester. Quand nous comparons les résultats avec l'effet immunisant obtenu avec des doses semblables de tissus normaux, comme dans la dernière expérience, ont peut conclure, avec bien des chances de vérité, que la tumeur spontanée est efficace à cause de ses propriétés : plus en tant que tissu de souris qu'en tant que tumeur.

Quand nous passons aux effets de l'absorption de tumeurs transplantables, sur la résistance de souris aux inoculations suivantes, nous sommes en présence de la difficulté soulevée par Hertwig et Poll. Ces auteurs soutiennent que l'inoculation négative préliminaire distingue simplement la souris naturellement résistante et dès lors, il fallait s'attendre à ce que les inoculations suivantes soient aussi négatives. Cette objection est facilement réfutée par ce fait que des souris négatives sont suceptibles d'être positives à une seconde inoculation faite avec la même tumeur, de même qu'avec des tumeurs différentes, même quand la tumeur employée pour la seconde inoculation est d'une croissance moins énergique que celle employée pour la première inoculation. Il est ainsi démontré (fig. 5, 6 et 7) que, tandis que la protection vis-à-vis de la tumeur employée lors de la première inoculation, est grande et

fréquemment absolue, elle est rarement absolue vis-à-vis d'une tumeur de variété différente, même quand cette seconde tumeur se développe moins énergiquement chez les animaux témoins, que la première tumeur contre laquelle la protection est absolue. De ces expériences, il résulte que le degré de protection est moindre contre une nouvelle tumeur que contre celle qui a été absorbée la première fois. Dans les expériences d'Ehrlich, la protection produite par différentes tumeurs sembla être générale et d'un égal degré, même pour le carcinome et le sarcome. Il donna de ce fait à cette protection générale le nom de pan-immunité. Tandis que, reconnaissant l'existence de celle-ci comme une immunité générale si elle est produite par des tissus de souris, nous devons admettre que la protection la plus forte est celle qui est produite par l'absorption d'une tumeur ; cette immunité étant spécifique comme le démontren de nombreuses expériences entreprises avec le plus grand soin.

Les expériences faites avec du tissu normal de souris et de rat éclairent quelque peu ce phénomène. Bashford, Murray et Cramer furent les premiers à montrer que le sang de souris normal protège contre les inoculations faites dans la suite avec le carcinome Jensen. Le sang des autres espèces (rat, lapin, cobaye, chien) ne produit pas cet effet. Ensuite, l'analyse des propriétés du sang montra que c'est dans les corpuscules sanguins que se trouve l'élément actif ; le sérum seul ne confère pas l'immunité. Nous n'avons pu trouver aucune différence entre les corpuscules ou le sérum de souris normales, ou de souris immunisées. La protection produite par le sang est illustrée pour le carcinome Jensen *in* fig. 8. Le tableau montre l'immunité relative des souris traitées avec du sang de souris et son absence chez les souris traitées avec du sang de lapin.

Nous avons publié ces expériences fondamentales sur l'immunité qui peut être conférée par les tissus normaux seulement en ce qui concerne la tumeur de Jensen, et sans généraliser. D'autres expérimentateurs ont répété nos expériences et les ont confirmées pour différentes tumeurs, telles que Lewin pour le sarcome de rat, Flexner et Jobling aussi pour une tumeur de rat, tandis que d'autres, c'est-à-dire Ehrlich, Schône, Apolant restèrent incapables d'obtenir ce même degré de protection. Ils attribuèrent ce fait à la virulence plus grande des tumeurs qu'ils étudiaient comparative-

ment à la virulenee de la tumeur Jensen. Comme il a été dit, nous n'avons pas fait une application générale des résultats que nous avons rapportés pour la tumeur Jensen. La figure 9 reproduit une expérience avec la tumeur 50, qui est un carcinome hémorragique de la mamelle. Ce tableau permet de voir que la protection produite par le sang est inférieure, dans ce cas, à celle que l'on voit (fig. 8) pour la tumeur Jensen. La tumeur 50 est une tumeur qui est beaucoup plus difficile à propager que ne l'est la tumeur Jensen, et seulement dans quelques rares cas elle se développe aussi bien que dans cette expérience. Dans le cas de cette tumeur hémorragique, il est évidemment possible de concevoir que le sang dans le tissu de la tumeur, neutralise l'effet du sang employé au préalable pour provoquer l'immunité ; mais, dans ce cas, le tissu de tumeur inoculé fut prélevé sur une tumeur dans une phase de croissance non hémorragique. Nous avons montré l'influence du sang par rapport aux autres tumeurs, c'est-à-dire tumeurs 32 et 27 ; pour deux d'entre elles, elle est presque nulle. Nous voyons ainsi que, d'après notre propre expérience et d'après les résultats obtenus par différents expérimentateurs, il est établi que les conditions de croissance sont spécifiques pour les différentes tumeurs, et que l'on peut provoquer des conditions défavorables à la croissance d'une tumeur en particulier, mais que ces faits ne sont pas nécessairement applicables à toutes les tumeurs.

Schône montra que la protection pouvait être obtenue par l'injection préliminaire d'émulsion d'embryon de souris. Cette façon de procéder constitua un important progrès ; on put ainsi obtenir une émulsion considérable et aseptique d'embryon de souris, tandis que, dans les expériences avec du sang, il y a un grand danger de contamination du sang défibriné, soit du fait de cas particuliers de septicémie, soit du fait de la saignée des animaux ou de la longue exposition nécessitée par la préparation. Schône n'établit pas quelle quantité d'émulsion est immunisante relativement à la dose d'inoculation. Nous avons confirmé les résultats de Schône avec nos propres tumeurs. Faisant encore ici la même analyse que celle que nous avons entreprise sur les effets des éléments du sang, nous avons pu constater que les différents tissus de l'embryon de souris ne sont pas également susceptibles de conférer l'immunité contre l'inoculation de nos tumeurs transplantables.

FIG. 3. — Différence de croissance d'un sarcome à cellule fusiforme (sarcome de rat de Jensen) chez des rats neutres, et chez des rats traités les uns avec un sarcome de souris, les autres avec un sarcome de chat.

1-10. Rats normaux. Témoins . . . . . .
11-15. Rats ayant reçu 0,1 cc. de sarcome de souris, 18 jours avant l'inoculation. . . . . .
16-26. Rats ayant reçu 0,1 cc. de sarcome de chat 15 jours avant l'inoculation . .

Tous les rats furent inoculés dans l'aisselle droite, avec 0,05 cc. d'émulsion de sarcome de rat de Jensen. Premier schéma 11 jours aprés l'inoculation, les suivants à un intervalle d'une semaine.

Le traitement avec du sarcome d'espèce étrangère ne protège pas les rats contre l'inoculation faite avec du sarcome de rat.

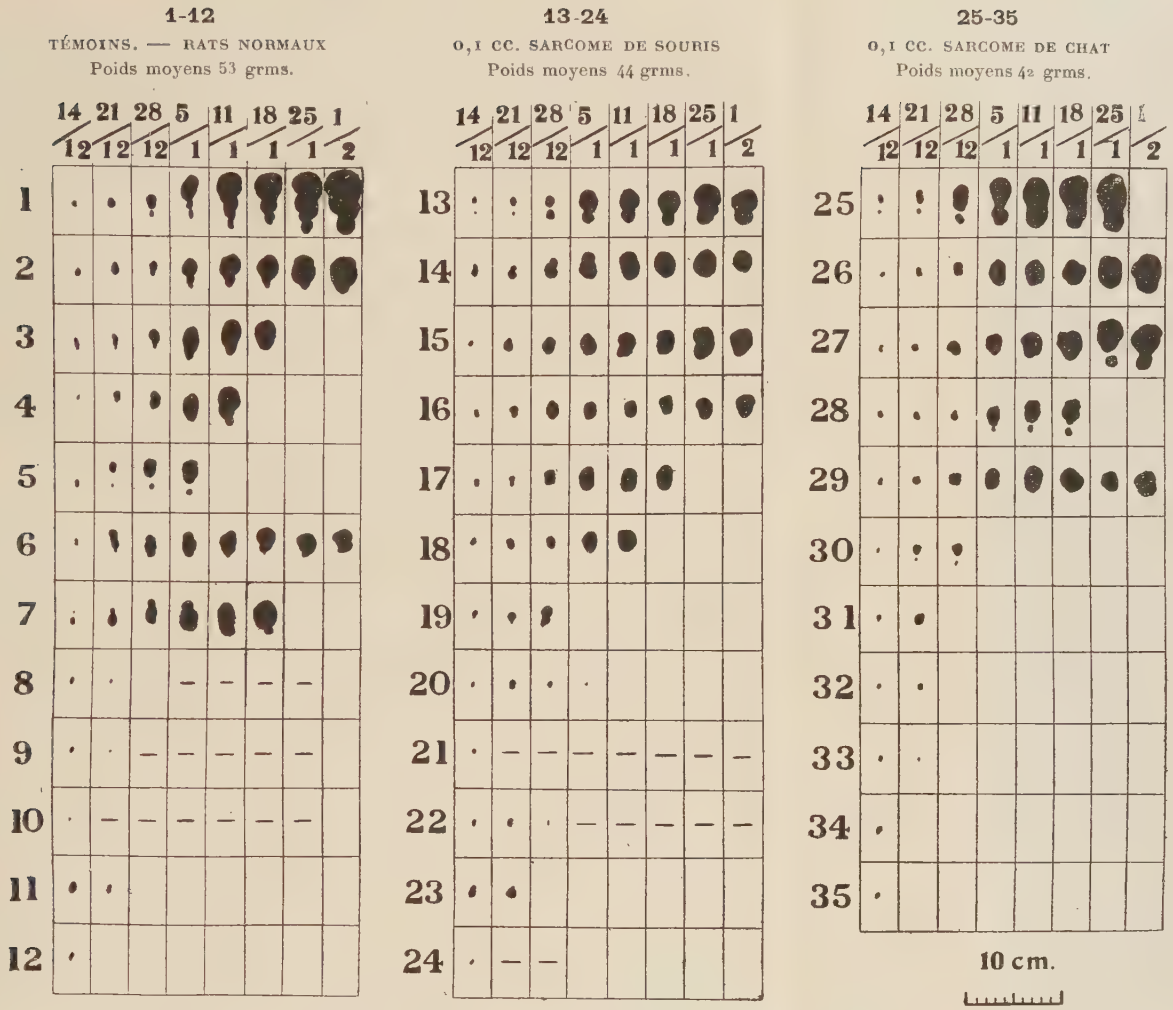



Fig. 4. — Différence de croissance du carcinome de rat de Flexner chez les rats normaux, traités les uns avec du sarcome de souris, les autres du sarcome de chat.

Le traitement préliminaire avec des tumeurs d'espèce étrangère ne confère aucune protection.

1-12. Rats normaux. Témoins . . . . . .
13-24. Rats traités avec 0,1 cc. de sarcome de souris. Injection sous-cutanée dorsale 19 jours avant l'inoculation . . . . . .
25-35. Rats traités avec 0,1 cc. de sarcome de chat. Injection sous-cutanée dorsale 14 jours avant l'inoculation . . . . . .

} Tous les rats reçurent 0,02 grammes de carcinome de rat dans l'aisselle droite.

Borrel et Bridré étudièrent aussi les effets immunisants d'un traitement préliminaire fait avec un tissu déterminé de souris ; ils apportèrent une grande attention à la dose employée. Ils obtinrent une protection avec du foie, de la rate, du cerveau, mais rien avec les testicules de souris.

La fait qu'en plus d'un certain nombre de carcinomes non douteux de la mamelle, d'histologie variée, nous possédons un carcinome à cellule pavimenteuse, un sarcome à cellule fusiforme et un ostéo-chondro-sarcome, tous transplantables, ainsi qu'un sarcome et un carcinome de rat aussi transplantables, nous a permis de faire varier les dispositions de nos expériences d'une façon très instructive. En enlevant la peau d'embryons de souris presque à terme, nous pouvons immuniser des souris : 1° avec la peau seule ; 2° avec le reste des tissus embryonnaires ; 3° en disséquant la mamelle de femelles pleines ou qui allaitent, la glande mammaire seule peut être employée pour le traitement préliminaire.

La figure 10 montre la différence des résultats, quand les souris traitées au préalable avec une émulsion de peau d'embryon, ou avec l'émulsion des tissus restant de l'embryon, sont ensuite inoculées avec le carcinome à cellule pavimenteuse (tumeur 32). Dans cette expérience, tandis que les souris traitées avec l'émulsion d'embryon (sans la peau) ne sont qu'à peine moins susceptibles que les animaux normaux, celles traitées préventivement avec l'émulsion de peau sont très résistantes. Cet effet immunisant de la peau est constant pour la tumeur 32, comme on peut le voir dans différents autres tableaux (fig. 11 à 15).

L'émulsion de mamelles n'a qu'un très petit pouvoir préventif vis-à-vis de la croissance du carcinome à cellule pavimenteuse (voir fig. 11) et, comme le montre la figure 12, elle peut, après un certain temps, conduire à un effet inverse : l'hypersensibilité. On peut obtenir parfois un résultat semblable après un traitement fait à l'aide d'embryon sans peau, comme le montre la figure 13. Cependant, contre le carcinome mammaire alvéolaire, l'effet est plus prononcé. D'autre part, l'effet immunisant de la peau n'est pas limité seulement au carcinome à cellule pavimenteuse, mais il protège aussi, d'une façon très marquée, contre les tumeurs mammaires (fig. 14).

Tout comme le sang normal d'animaux d'une autre espèce ne

confère pas aux souris, l'immunité contre les inoculations suivantes de carcinome ou de sarcome de souris, il en est de même aussi avec du tissu normal d'animaux d'espèces étrangères. La figure 14 montre une expérience dans laquelle on peut comparer la susceptibilité de six groupes de souris traitées avec des tissus séparés et déterminés de souris et de rat, avec la susceptibilité d'animaux normaux inoculés simultanément avec un carcinome à cellule pavimenteuse, et un carcinome mammaire alvéolaire. Les injections immunisantes furent faites sous la peau du dos, dix-huit jours avant l'inoculation de la souris. Les inoculations de tumeur furent faites en une séance : le carcinome à cellules pavimenteuses (tumeur 32) fut inoculé dans la région axillaire droite, tandis que le carcinome alvéolaire de la mamelle (tumeur 46), fut inoculé symétriquement du côté gauche. Le contraste entre les tumeurs développées sur les souris traitées respectivement avec de la peau de souris et de rat est très frappant, Dans cette expérience, les effets de l'injection de tissu de la mamelle ne sont pas aussi manifestes. Le carcinome de la mamelle est certainement arrêté d'une façon plus marquée que le carcinome à cellule pavimenteuse par l'injection de mamelle de souris, mais la mamelle de rat semble avoir été encore plus efficace : ce dernier effet est cependant inconstant et dans cette expérience probablement accidentel. Les animaux traités avec l'émulsion d'embryon de souris, dont on a enlevé la peau, ne furent que faiblement protégés, tandis que les séries traitées avec l'émulsion correspondante d'embryon de rat, au lieu de montrer une protection, montrèrent une hypersensibilité très marquée. Il est important, avant d'essayer de faire une application pratique de ces observations, de remarquer que l'inoculation de tissus normaux peut provoquer non seulement des conditions défavorables à la croissance, mais aussi des conditions favorables. Les figures 12 et 13 montrent cet état de chose pour la tumeur 32, après l'inoculation de mamelle de souris et d'émulsion d'embryon sans peau. La figure 15 montre aussi une autre série d'expérience avec cette tumeur et avec un sarcome à cellule fusiforme : 37. Les expériences de contrôle montrent qu'une croissance relativement faible se rencontre non seulement chez les souris normales, mais aussi chez les souris traitées avec du tissu de rat et de souris, à l'exception des souris 40-46, qui ont été traitées avec de la mamelle de rat, six semaines avant l'inoculation des tumeurs. Les

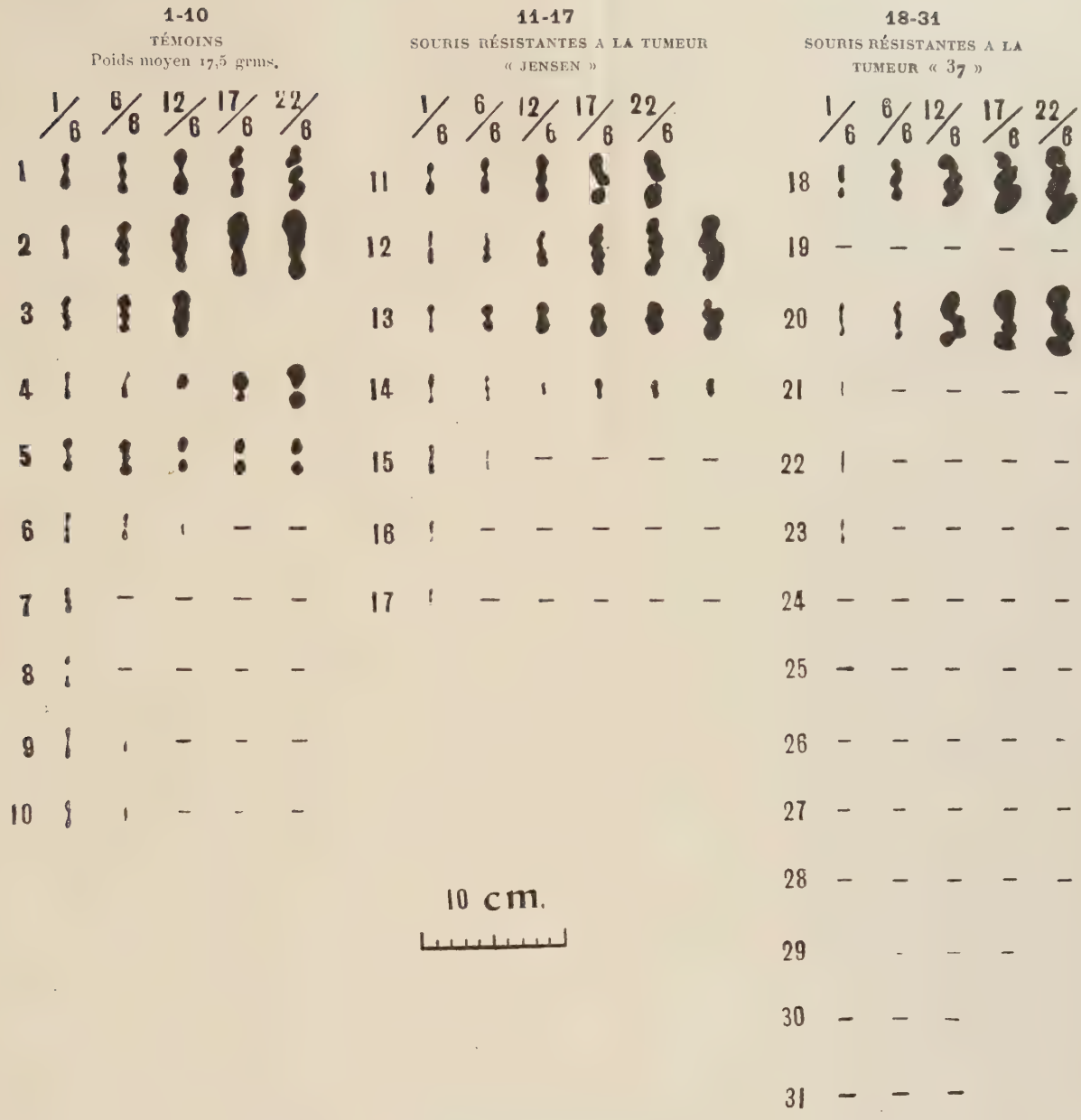



Fig. 5. — Différence de croissance d'un carcinome à cellule pavimenteuse transplantable (tumeur 32) chez les souris normales, les souris rendues résistantes au carcinome Jensen et à la tumeur 37 (adéno-carcinome).

La tumeur 32 se développe presque aussi bien chez les souris résistantes à la tumeur Jensen que chez les souris normales et seulement un peu moins chez les souris résistantes à la tumeur 37.

1-10. Souris normales. Témoins . . . . . .
11-17. Souris résistantes à la tumeur Jensen : ces souris résistantes à une première inoculation, reçurent encore 0,25 cc. de carcinome Jensen 4 semaines avant l'inoculation . . . . . .
18-31. Souris résistantes à la tumeur 37 . . . . . .

Toutes les souris furent inoculées dans l'aisselle gauche avec 0,05 cc. d'émulsion de la tumeur 32.

Fig. 6. — Comparer la croissance d'un sarcome à cellule fusiforme chez les souris résistantes à l'inoculation d'un carcinome à cellule pavimenteuse, avec celle développée chez les souris normales.

Le sarcome à cellule fusiforme se développe très bien sur des souris chez qui le cancer pavimenteux ne se développe pas du tout.

1-9. Souris résistantes à la tumeur 32, en marge les conditions de l'expérience. Les résultats de l'inoculation avec le carcinome à cellule pavimenteuse montre la disparition des tumeurs à croissance temporaire (colonnes 1/10/07 à 29/10/07). . . . . .

10-26. Souris normales. Témoins . . . . . .

Toutes les souris reçurent le 1/17/07 0,025 dans l'aisselle gauche d'émulsion de sarcome. Premier schéma 10 jours après l'in. de sarcome.

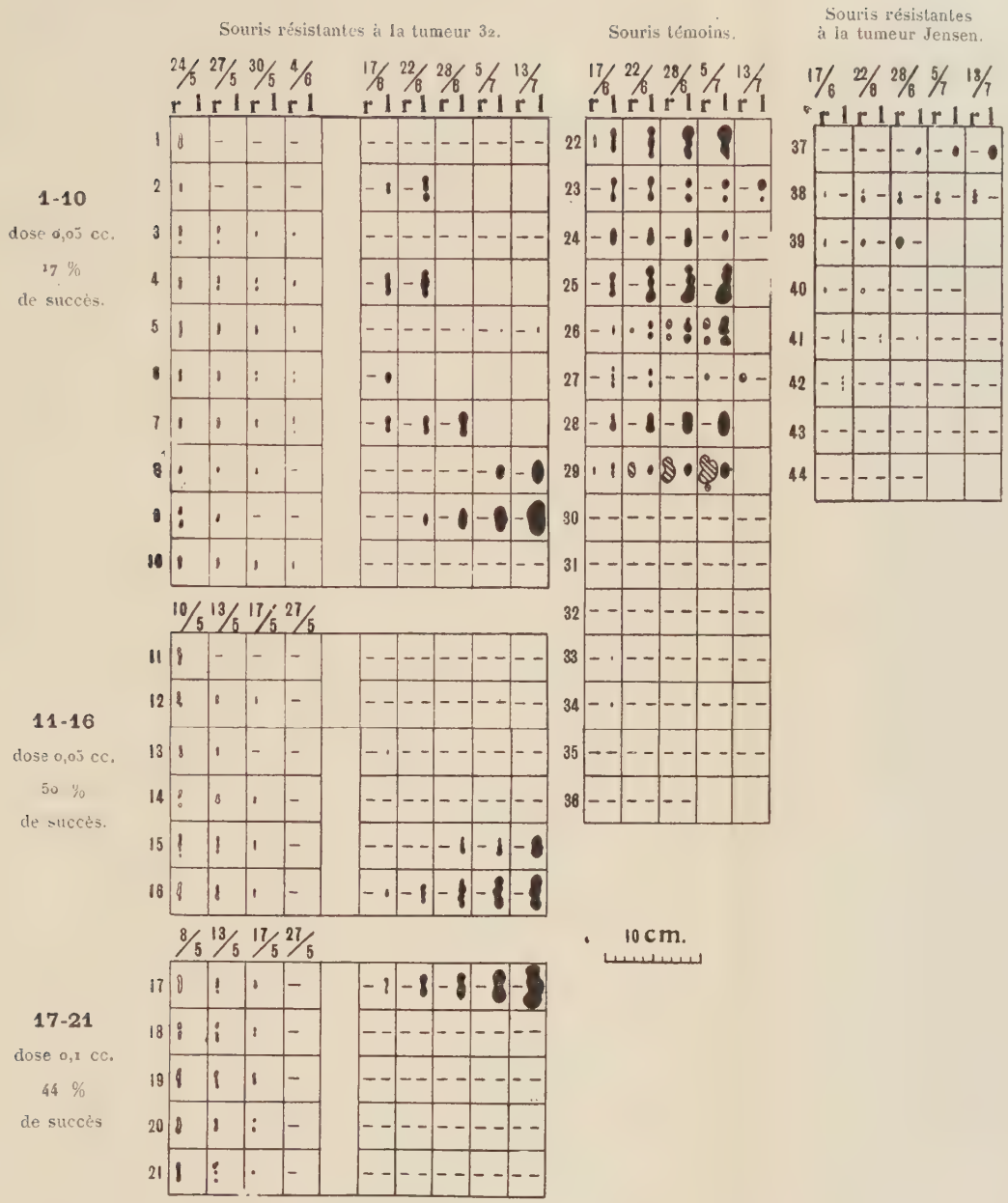



FIG. 7. — Spécificité de la protection produite par l'absorption de différentes tumeurs de souris ; la plus grande protection est celle contre la tumeur absorbée, elle est moindre contre les autres tumeurs ; ces faits sont illustrés par les résultats de l'inoculation simultanée, dans l'aisselle droite et gauche, de la tumeur 32 et du carcinome Jensen, à des souris résistantes du fait de la précédente inoculation de ces tumeurs.

1-21. Souris résistantes à la tumeur 32.
37-44. Souris résistantes à la tumeur Jensen . . . . . .
22-39 Souris normales, de même poids.

Toutes les souris reçurent 0,025 cc. d'émulsion de tumeur 32 dans l'aiselle droite, et 0,025 cc. d'émulsion de carcinome Jensen dans l'aiselle gauche.

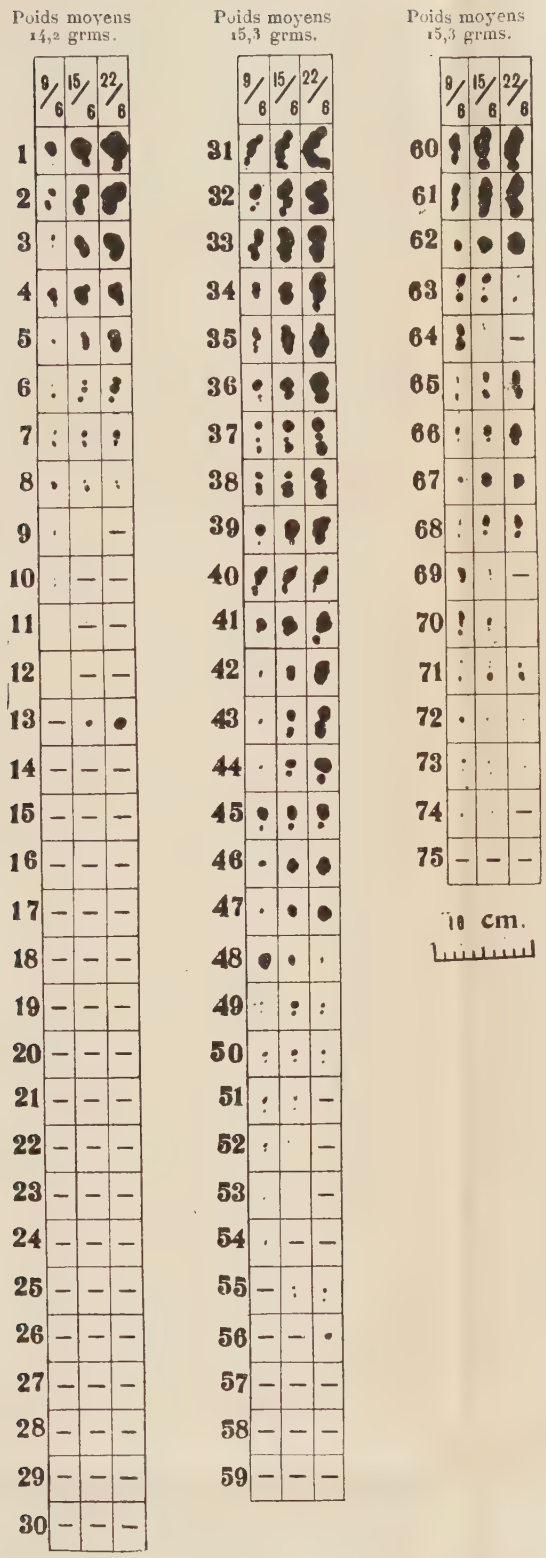



Fig. 8. — Protection contre l'inoculation du carcinome Jensen par un traitement préliminaire fait avec du sang de souris défibriné ; le sang défibriné de lapin ne produit pas de protection.

1-30. Souris traitées avec 0,5 cc. de sang de souris défibriné, injection sous-cutanée dorsale 11 jours avant l'inoculation. . . . . .

60-75. Souris traitées avec 0,5 cc. de sang de lapin défibriné, injection sous-cutanée dorsale 11 jours avant l'inoculation. . . . . .

31-59. Souris normales. Témoins . . . . . .

} Toutes les souris reçurent 0,025 cc. d'émulsion de tumeur Jensen dans l'aisselle droite. Premier schéma 10 jours après.

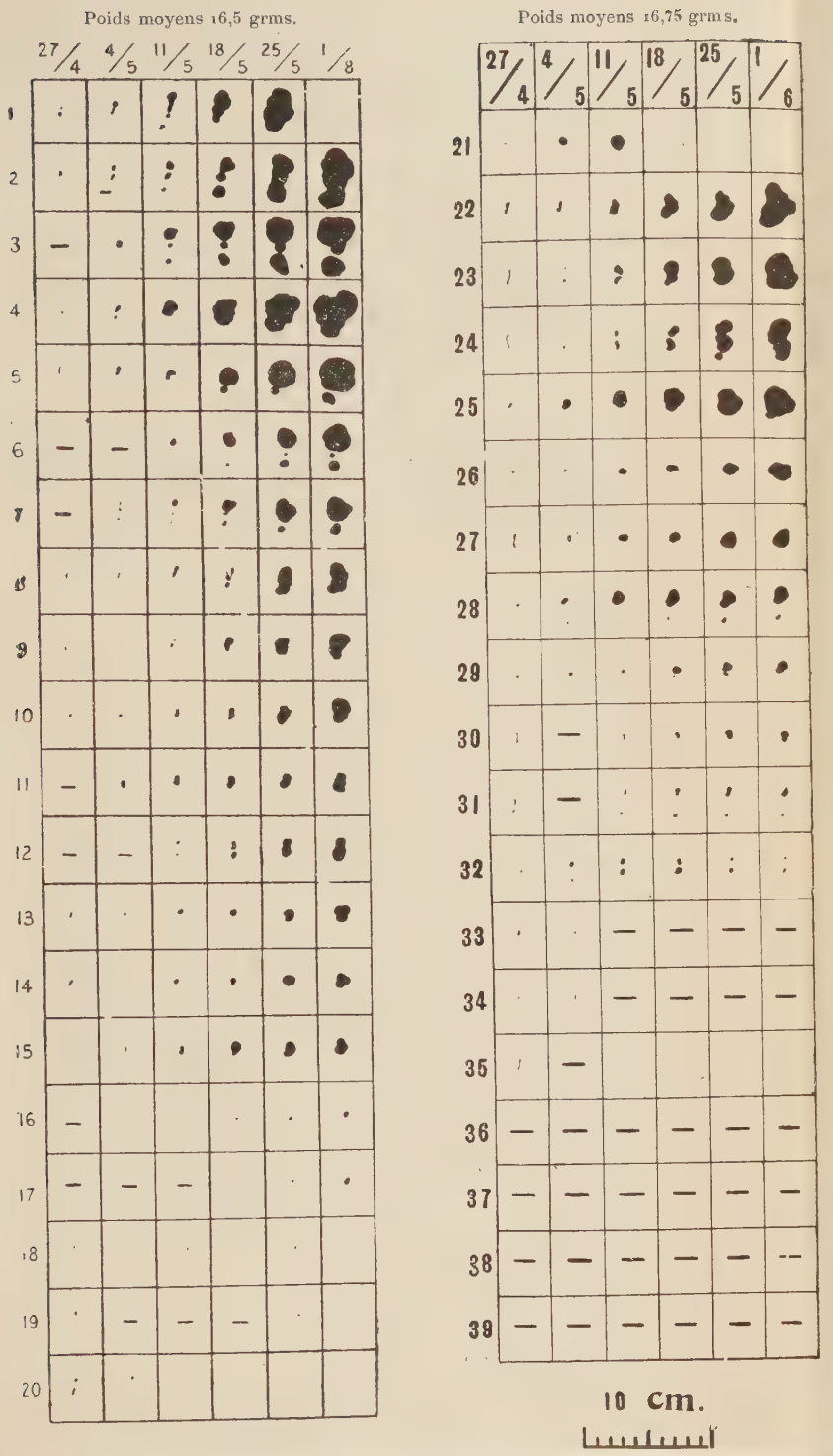



Fig. 9. — Faible protection contre l'inoculation de la tumeur 50, produite par un traitement préliminaire avec du sang défibriné de souris.

1-20. Souris normales. Témoins . . . . . .
21-39. Souris traitées avec 0,3 cc. de sang de souris défibriné, injection dorsale sous-cutanée 16 jours avant l'inoculation. . . . . .

} Toutes les souris furent inoculées dans l'aiselle droite avec 0,025 cc. d'émulsion de tumeur 50. 1er schéma 11 jours après.

souris de la colonne adjacente, souris 47-50, traitées aussi avec de la mamelle de rat, mais seulement seize jours avant l'inoculation de la tumeur, ne présentent pas ce phénomène. L'intervalle de temps, et la dose de tissu normal employé, sont importants pour déterminer si l'on produira la protection ou l'hypersensibilité. L'hypersensibilité semble être un phénomène moins spécifique que la résistance. Elle peut être obtenue, semble-il, à la suite d'un traitement préliminaire fait avec des substances très variées, comme le montre les tableaux, et spécialement avec les tissus d'animaux d'espèce étrangère. Ces expériences demandent à être poursuivies d'une façon plus complète, du fait des indications, qu'elles donnent sur la production des conditions favorables à la croissance du cancer et dès lors, la possibilité de sa dissémination, cf. souris 22-25 et 29 de la figure 13.

Nous avons déjà établi, quand nous avons parlé de la propagation des tumeurs et de l'analyse de leur croissance, que les cellules des tumeurs sont biologiquement différentes à différents moments, et qu'elles sont sans doute moins sensibles aux conditions défavorables durant leur phase négative de croissance.

Cette question se pose évidemment : quel est l'effet d'une tumeur sur l'animal? Une inoculation avec succès protège-t-elle contre une autre? ou encore, la présence d'une tumeur modifie-t-elle l'animal dans une direction opposée et favorise-t-elle la dissémination?

En 1904, nous avons établi que les souris porteuses de tumeurs peuvent être réinoculées avec succès. D'après nos connaissances sur l'apparition de métastases chez l'homme, ces résultats positifs, qui sont analogues à la production artificielle de métastase, nous semblent d'une grande importance. En 1905, Erhlich établit que les souris porteuses de tumeurs à croissance rapide ne pouvaient être réinoculées et il expliquait ce fait en supposant que la tumeur primitive attirait à elle tout l'élément nutrif, de telle sorte que l'inoculation secondaire mourait de faim. Sur ces faits, Erhlich a basé sa théorie de « l'immmunité athrepsique », pour laquelle il a trouvé aussi un élément de fondement dans ce fait que les tumeurs de souris prolifèrent rapidement mais temporairement chez les rats. Il prit aussi en considération la rareté, et quand il y en a, la grosseur microscopique des métastases dans le poumon. La proli-

fération momentanée des tumeurs de souris chez les rats, n'est pas limitée aux tumeurs à croissance rapide, comme Erhlich le supposait. Russel a illustré le phénomène pour une tumeur à croissance très lente. La formation de métastases a déjà été l'objet de nos observations. Les métastases se présentent avec une fréquence variable, suivant les différentes races de tumeurs. Tandis que pour une de nos tumeurs à croissance très lente, n° 27, aucune métastase visible à l'œil nu n'a encore été trouvée, quoique recherchée avec soin pendant plus de deux ans, nos tumeurs à croissance rapide, c'est-à-dire nos sarcomes (n° 32-37), et carcinome Jensen en montrent fréquemment. Dans cette dernière race, elles sont très fréquentes et leur grosseur dépend principalement de la vie de l'animal ; à part ce facteur, on ne saurait établir une relation constante avec la rapidité de la croissance. La grosseur atteinte par les métastases est sujette aux mêmes conditions que la grosseur des tumeurs transplantées. En particulier, la dose initiale est importante, car il paraît évident que les embolies pulmonaires d'où elles tirent leur origine sont beaucoup plus petites qu'aucune des doses employées pour la transplantation. De là, si la tumeur transplantée tire son origine d'une forte dose et progresse rapidement, la mort de l'animal survient avant que les métastases aient obtenu une grosseur microscopique. L'obstacle à la croissance exercé par les vaisseaux artériels dans les poumons, et la difficulté initiale de vascularisation retardent aussi la période de croissance de l'embolie, — tout effet constitutionel dû à la première croissance étant mis à part.

En ce qui concerne la réinoculation des animaux déjà porteurs de tumeurs, nous pouvons les appeler brièvement, souris positives ou des « positives ». Les tables suivantes donnent des résultats généraux de réinoculations homologues pour les tumeurs 50-27, carcinome de souris de Jensen, tumeur 32, carcinome de Twort et le sarcome de rat de Jensen. Ces six tumeurs ont été choisies comme exemple des résultats de réinoculation des tumeurs avec lesquelles le taux de pourcentage de succès obtenu chez les souris normales varie de 27 à 91 pour 100.

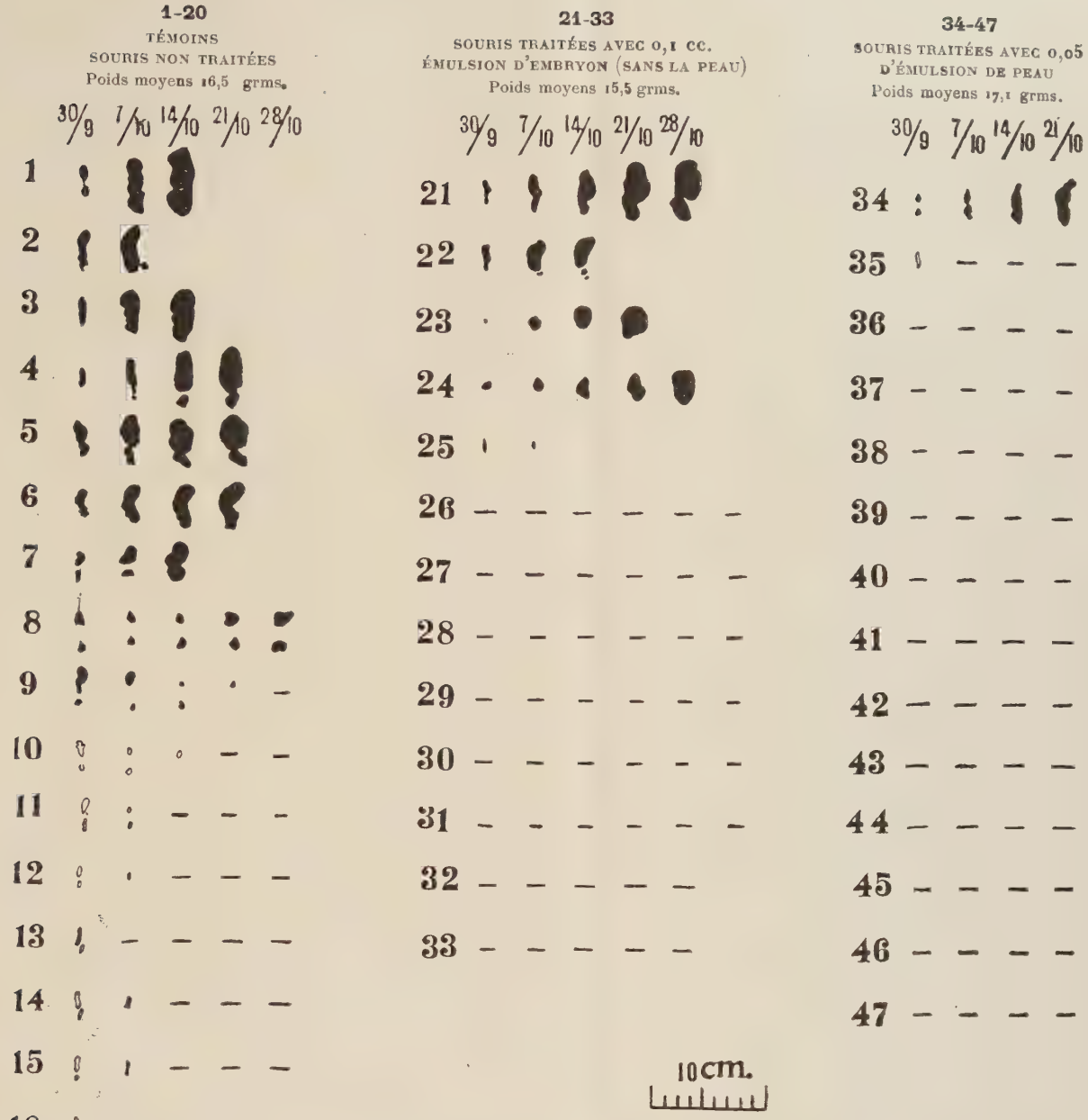



Fig. 10. — Protection contre l'inoculation d'un carcinome à cellule pavimenteuse conférée par un traitement préliminaire fait avec des tissus normaux de souris.

1-20. Souris normales. Témoins . . . . . .
21-33. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion d'embryon de souris dont on a enlevé la peau; traitement 17 jours avant l'inoculation . . . . . .
34-47. Souris traitées avec 0,05 cc. d'émulsion de peau d'embryon de souris; traitement 17 jours avant l'inoculation . . . . . .

Toutes les souris ont reçu dans l'aisselle droite 0,025 cc. d'émulsion de la tumeur 32. Premier schéma 10 jours après.

*

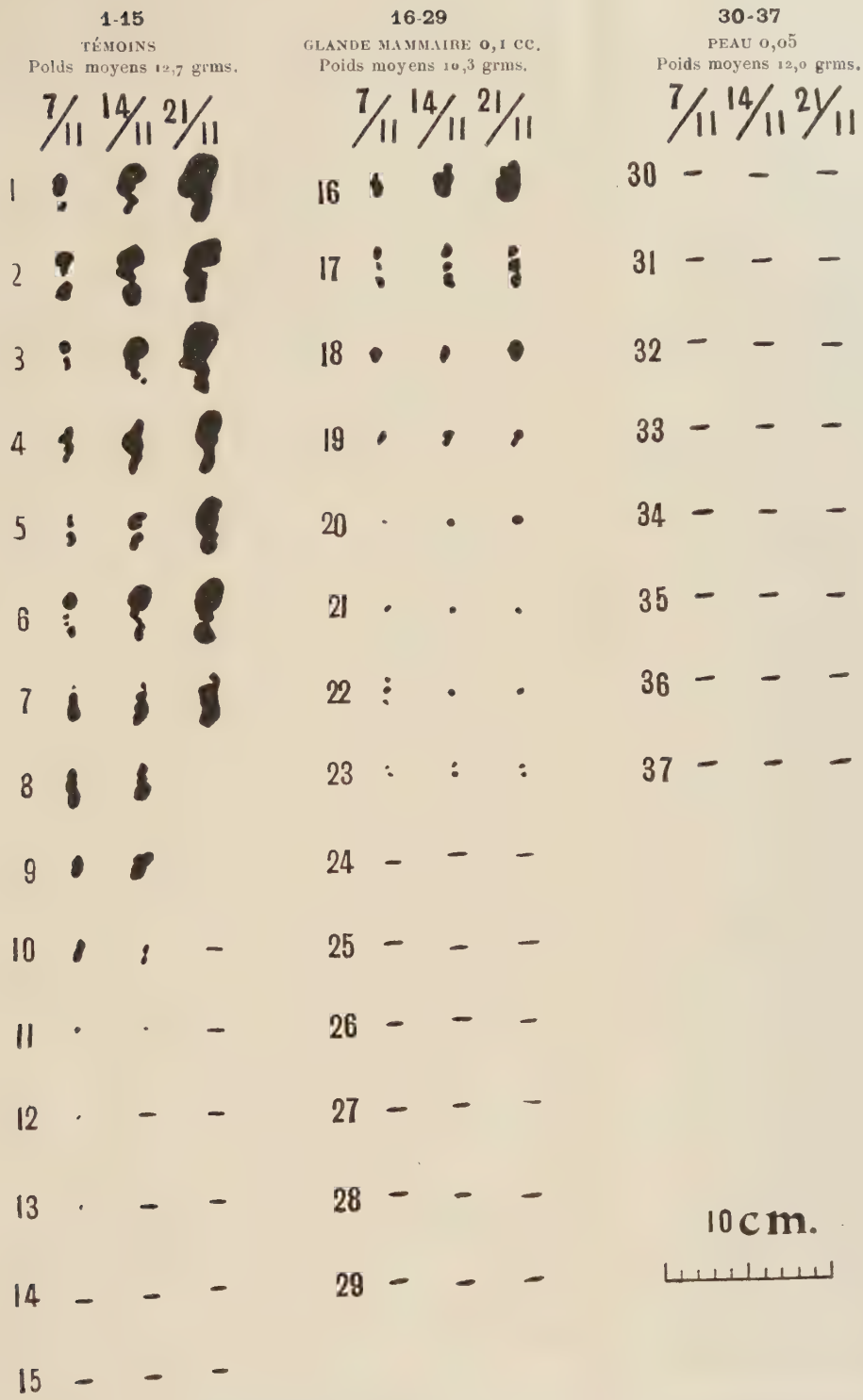



Fig. 11. — Protection contre l'inoculation d'un cancer pavimenteux conférée par un traitement préventif avec des tissus sains de souris. La protection produite par le traitement avec de la peau est plus forte qu'avec de la glande mammaire normale, quoique la dose d'injection de la glande mammaire soit deux fois plus considérable que celle de la peau.

1-15. Souris normales. Témoins . . . . . .
16-29. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion de tissu mammaire de souris, injection dorsale sous-cutanée, 20 jours avant l'inoculation . . . . . .
30-37. Souris traitées avec 0,05 cc. d'émulsion de peau d'embryon de souris, injection dorsale sous-cutanée, 20 jours avant l'inoculation. . . . . .

} Toutes les souris reçurent le 28-10-07 dans l'aisselle droite, 0,02 grammes de tumeur 32. Premier schéma 10 jours après.

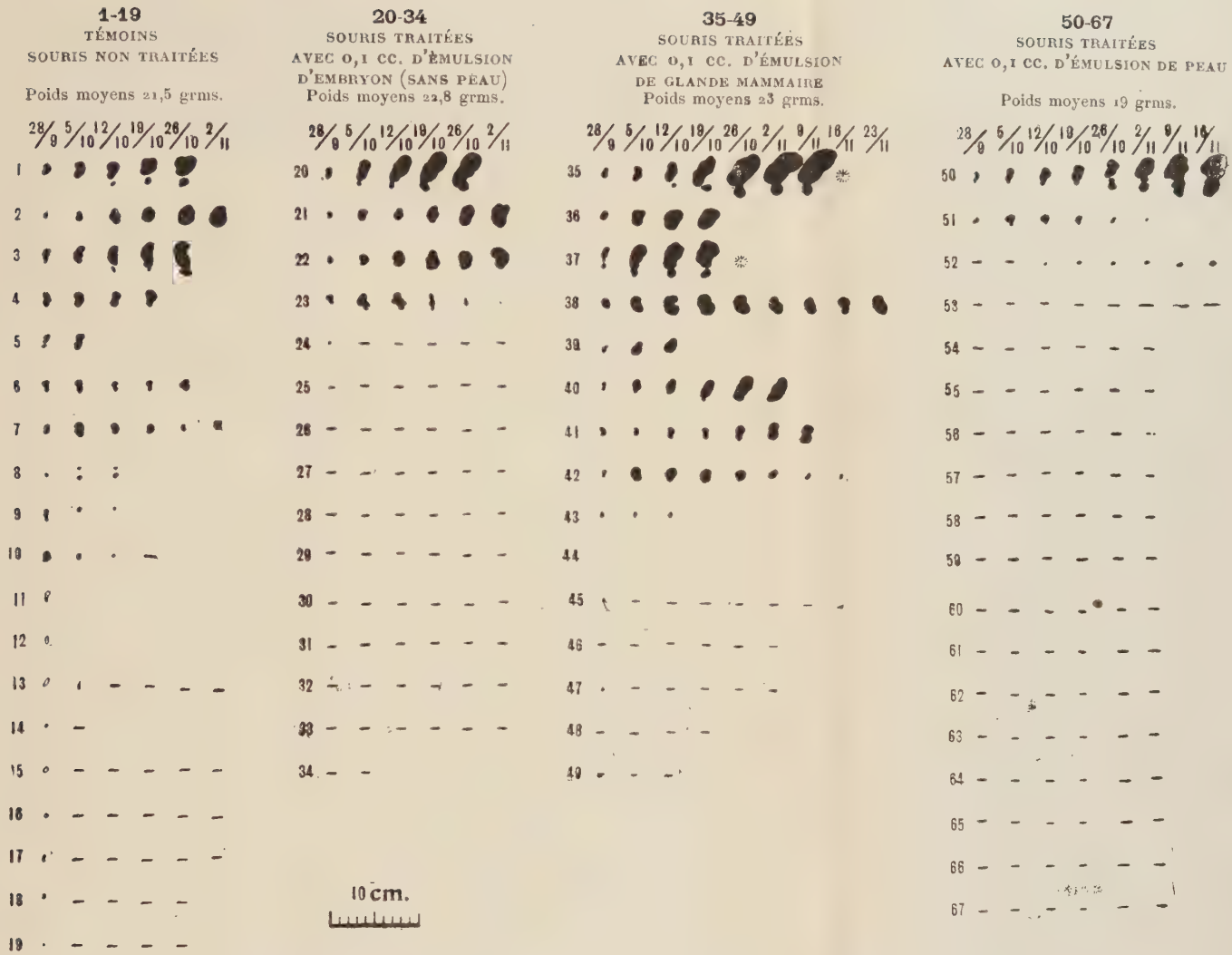



FIG. 12. — Protection et hypersensibilité à l'inoculation d'un carcinome à cellule pavimenteuse à la suite d'un traitement préliminaire fait avec des tissus normaux de souris.

1-19. Souris normales. Témoins . . . . . .
20-34. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion d'embryon de souris dont on a enlevé la peau, injection dorsale sous-cutanée, 15 jours avant l'inoculation . . . . . .
35-49. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion de tissu mammaire; injection dorsale sous cutanée, 16 jours avant l'inoculation. . . . . .
50-67. Souris traitées avec 0,05 cc. d'émulsion de peau d'embryon de souris, injection dorsale sous-cutanée, 15 jours avant l'inoculation . . . . . .

} Toutes les souris reçurent le 18-9-07, dans l'aisselle droite, 0,01,0,02 grammes de tumeur 32. Premier schéma 10 jours après.

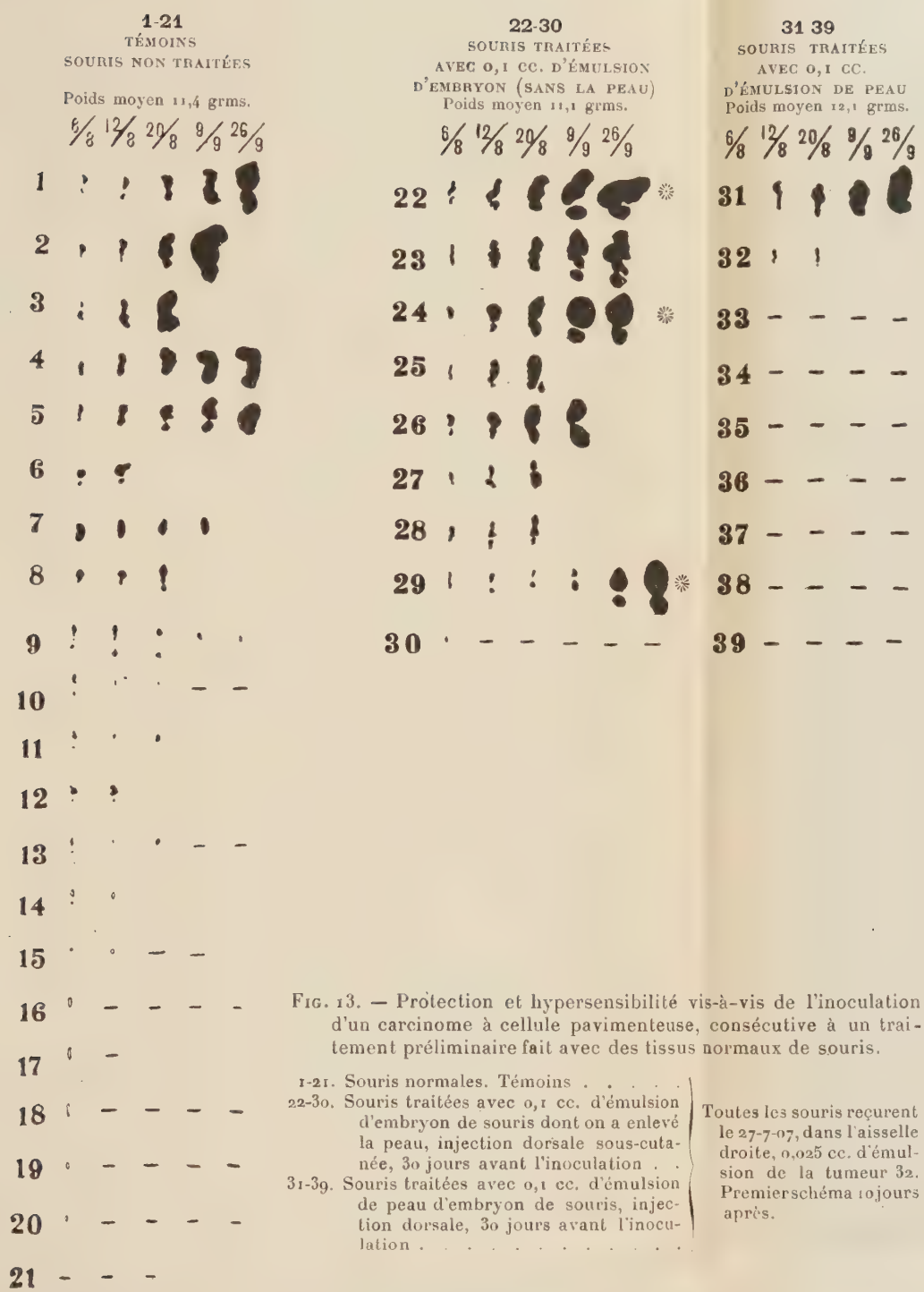



FIG. 13. — Protection et hypersensibilité vis-à-vis de l'inoculation d'un carcinome à cellule pavimenteuse, consécutive à un traitement préliminaire fait avec des tissus normaux de souris.

1-21. Souris normales. Témoins . . . . .
22-30. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion d'embryon de souris dont on a enlevé la peau, injection dorsale sous-cutanée, 30 jours avant l'inoculation . .
31-39. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion de peau d'embryon de souris, injection dorsale, 30 jours avant l'inoculation . . . . . .

Toutes les souris reçurent le 27-7-07, dans l'aisselle droite, 0,025 cc. d'émulsion de la tumeur 32. Premier schéma 10 jours après.

**1-15**
TÉMOINS
SOURIS NORMALES
Poids moyens 11,3 grms.

**16-23**
EMBRYON (sans la peau)
0,1 c.c. sur le dos
Poids moyens 13 grms.

**24 37**
TISSU MAMMAIRE
0,1 c.c. sur le dos
Poids moyens 12,8 grms.

**38-47**
PEAU
0.05 c.c. sur le dos
Poids moyens 10,5 grms.

N.-B. — Dans cette expérience et dans plusieurs de celles qui suivent, quand les souris ont été inoculées dans l'aisselle droite et gauche avec différentes tumeurs simultanément, ou avec la même tumeur à différents moments, les tumeurs qui se développèrent dans l'aisselle droite, sont représentées en traits diagonaux et celles de gauche en silhouettes totalement noires. r = *right* (droite). l = *left* (gauche).

FIG. 14. — Protection contre l'inoculation d'un carcinome à cellule pavimenteuse et d'un carcinome alvéolaire du sein, produite par un traitement préliminaire fait avec des tissus normaux de souris ; cette protection n'est pas produite par un traitement préliminaire fait avec des tissus normaux de rat.

1-15. Souris normales. Témoins . . . . . .
16-47. Souris traitées avec des tissus de souris . . . . . .
16-23. Souris traitées avec 0,01 cc. d'émulsion d'embryon de souris dont on a enlevé la peau, injection sous-cutanée, sur le dos, 15 jours avant l'inoculation . . . . . .
24-37. Souris traitées avec 0,1 cc. d'émulsion de tissu mammaire de souris, injection sous-cutanée dorsale, 15 jours avant l'inoculation . . . . . .
38-47. Souris traitées avec 0,05 cc. d'émulsion de peau d'embryon de souris, injection sous-cutanée dorsale, 15 jours avant l'inoculation . . . . . .
48-75. Souris traitées avec des tissus de rat . . . . . .
48-57. Souris traitées avec 0,1 cc. d'embryon de rat dont on a enlevé la peau, injection sous-cutanée dorsale, 16 jours avant l'inoculation. . . . . .

Toutes les souris reçurent, le 24-10-07, dans l'aisselle droite, 0,025 cc. d'émulsion de tumeur 32 (épithélioma pavimenteux) et dans l'aisselle gauche, 0,025 d'émulsion de la tumeur (carc. du sein alvéolaire) Premier schéma 11 jours après.

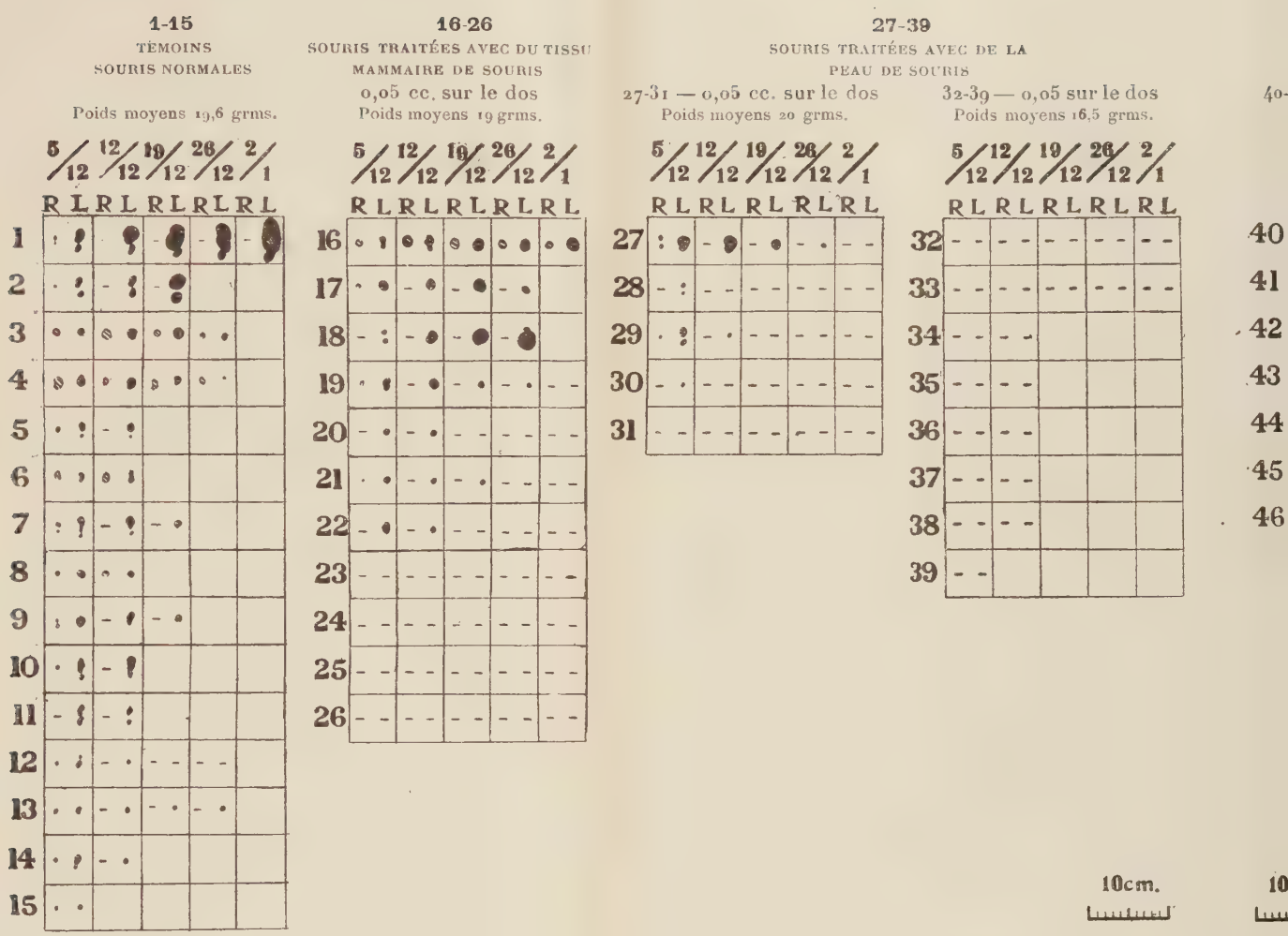



Fig. 15. — Expériences semblables à celles illustrées in figure
à cellule pavimenteuse et un sarcome à cellule fusifo
avec des tissus de souris, et l'absence de cette protection
certains cas (c'est-à-dire avec le tissu de glande man
hypersensibilité.

Toutes les souris reçurent le 25 novembre 1907 dans l'aisselle
menteux) et dans l'aisselle gauche 0,01 gr. de tumeur
Les détails du traitement préliminaire sont indiqués en tête de

45-50

SOURIS TRAITÉES AVEC DU TISSU MAMMAIRE DE RAT

— 0,1 cc. sur le dos
ids moyens 15 grms.

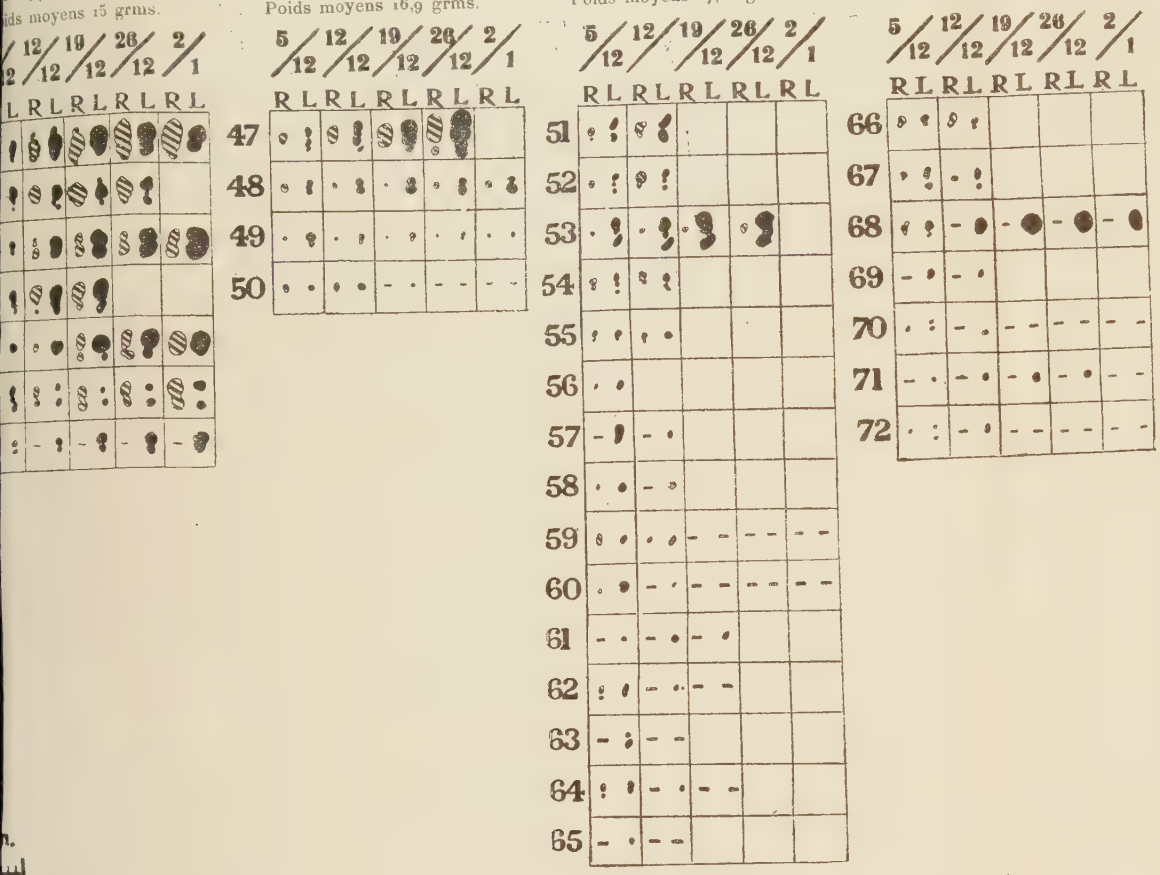
47-— 0,05 cc. sur le dos
Poids moyens 16,9 grms.

51-72

SOURIS TRAITÉES AVEC DE LA PEAU DE RAT

51-65 — 0,01 cc. sur le dos
Poids moyens 17,33 grms.

66-72 — 0,05 cc. sur le dos
Poids moyens 15 grms.




n.

, montrant la protection contre un carcinome
e, produite par un traitement préliminaire fait
près un traitement fait des tissus de rat. Dans
naire) les tissus de rat semblent produire une

roite 0,01 gr. de tumeur 32 (épithélioma pavi-
(sarcome à cellule fusiforme).
haque tableau.

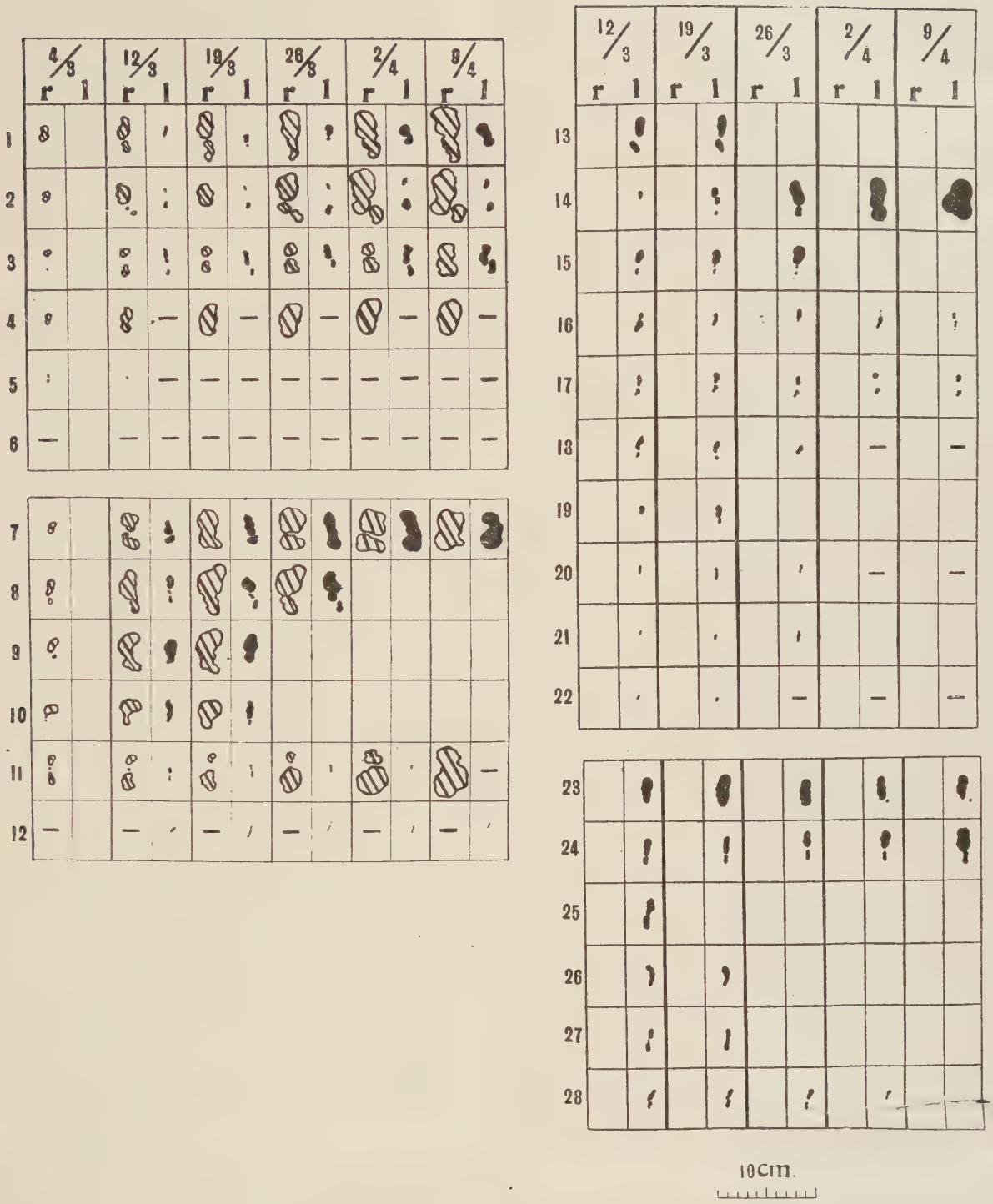



Fig. 16. — Résultat de la réinoculation des « petites doses positives » de la tumeur 32, avec de petites et de fortes doses de la même tumeur.

1-12. Souris inoculées dans l'aisselle droite avec 0,02 grammes de la tumeur 32. Les souris 1-6 et 13-22 furent inoculées dans l'aisselle gauche avec 0,025 cc. d'émulsion de la tumeur 32 et les souris 7-12 et 23-28 furent inoculées avec 0,15 cc. de la même émulsion dans l'aisselle gauche, au même moment. Les souris 13-28 servent de témoins des souris réinoculées 1-12.

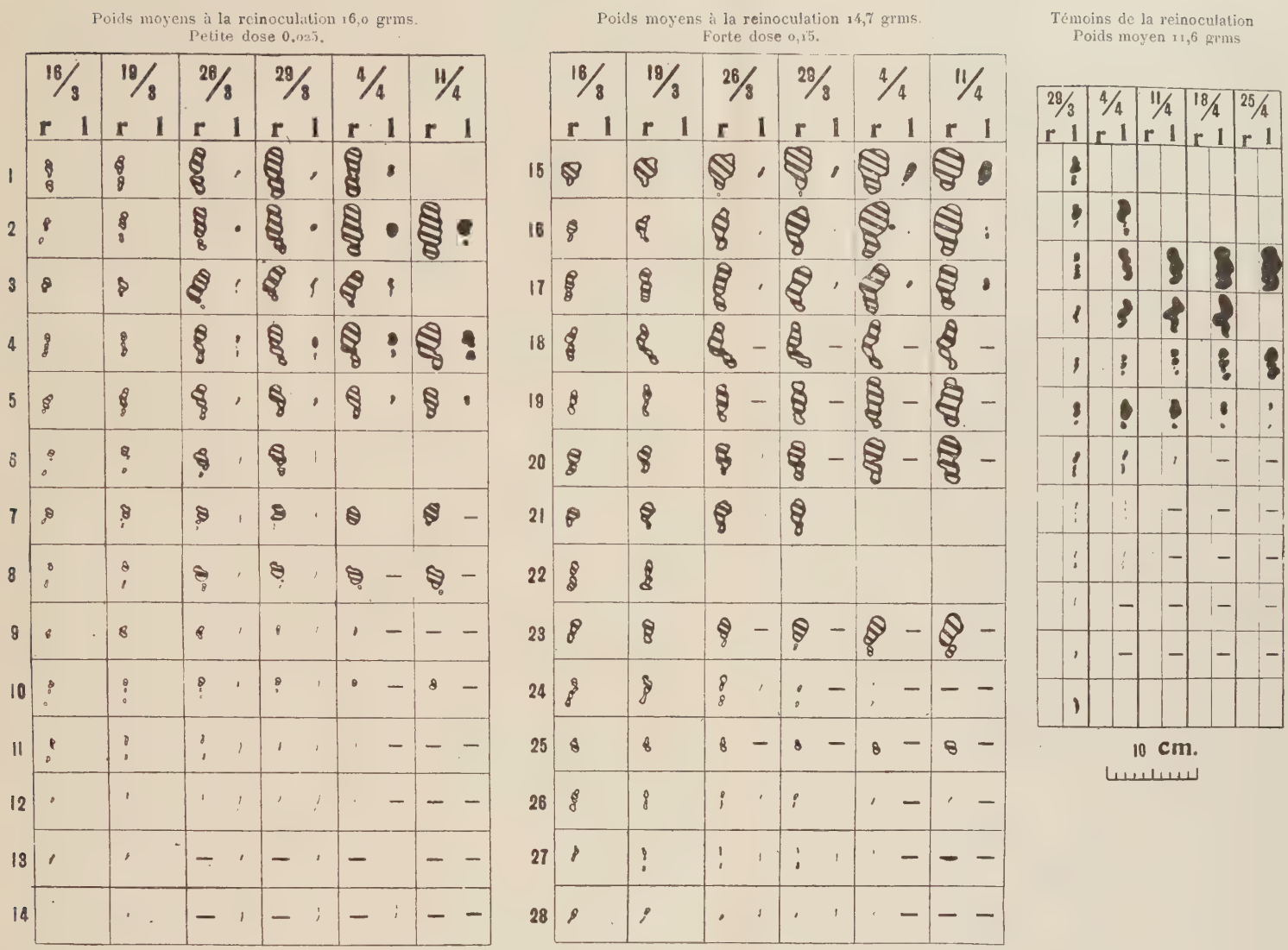


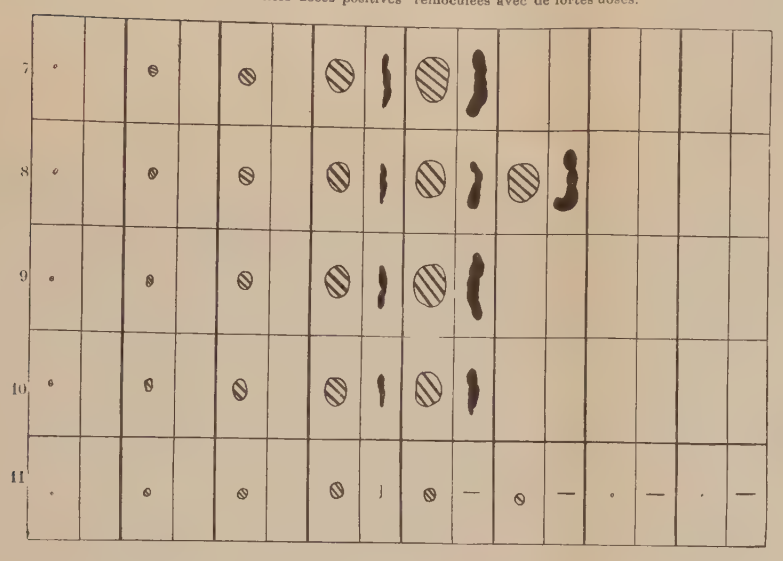

Fig. 17. — Résultats de réinoculation de « fortes » et de « petites » doses positives, souris inoculées avec la tumeur 32. Réinoculation avec de petites doses de la même tumeur.

Souris 1-14 et 15-28 reçurent dans l'aisselle droite 0,025 et 0,15 cc. d'émulsion de tumeur 32.

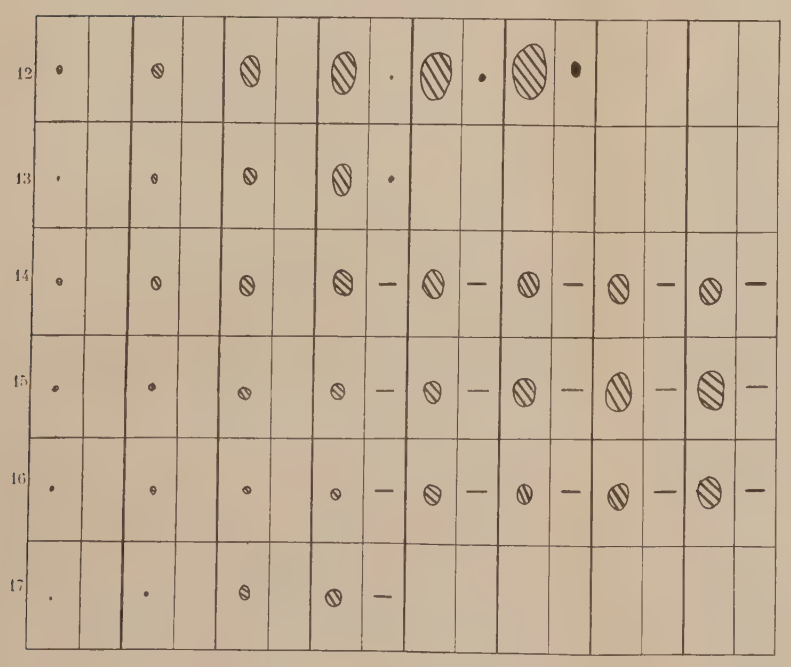
Elles furent réinoculées 14 jours après dans l'aisselle gauche, avec 0,025 d'émulsion de la tumeur 32 (à la 25e génération), ainsi que les souris 29-40, souris n'ayant encore reçu aucun traitement, qui reçurent la même dose d'émulsion de la même tumeur pour servir de témoins.

**1-6.** — "Fortes doses positives" reinoculées avec de fortes doses.
Poids moyens à la reinoculation 91 0 gr.

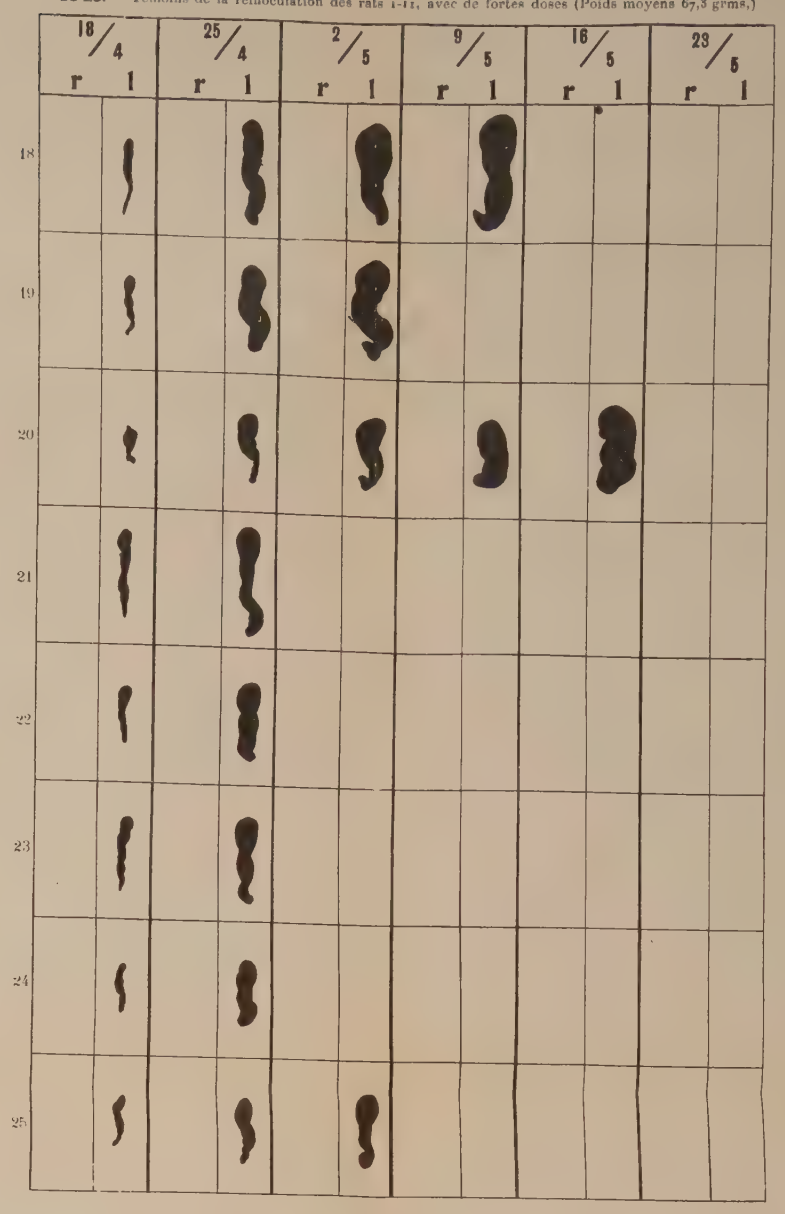
**7-11.** — "Petites doses positives" reinoculées avec de fortes doses.




**12-17.** — "Petites doses positives" reinoculées avec de petites doses.




**18-25.** — Témoins de la reinoculation des rats 1-11, avec de fortes doses (Poids moyens 67,3 grms.)




**22-33.** — Témoins de la réinoculation des rats 12-17 avec de petites doses.

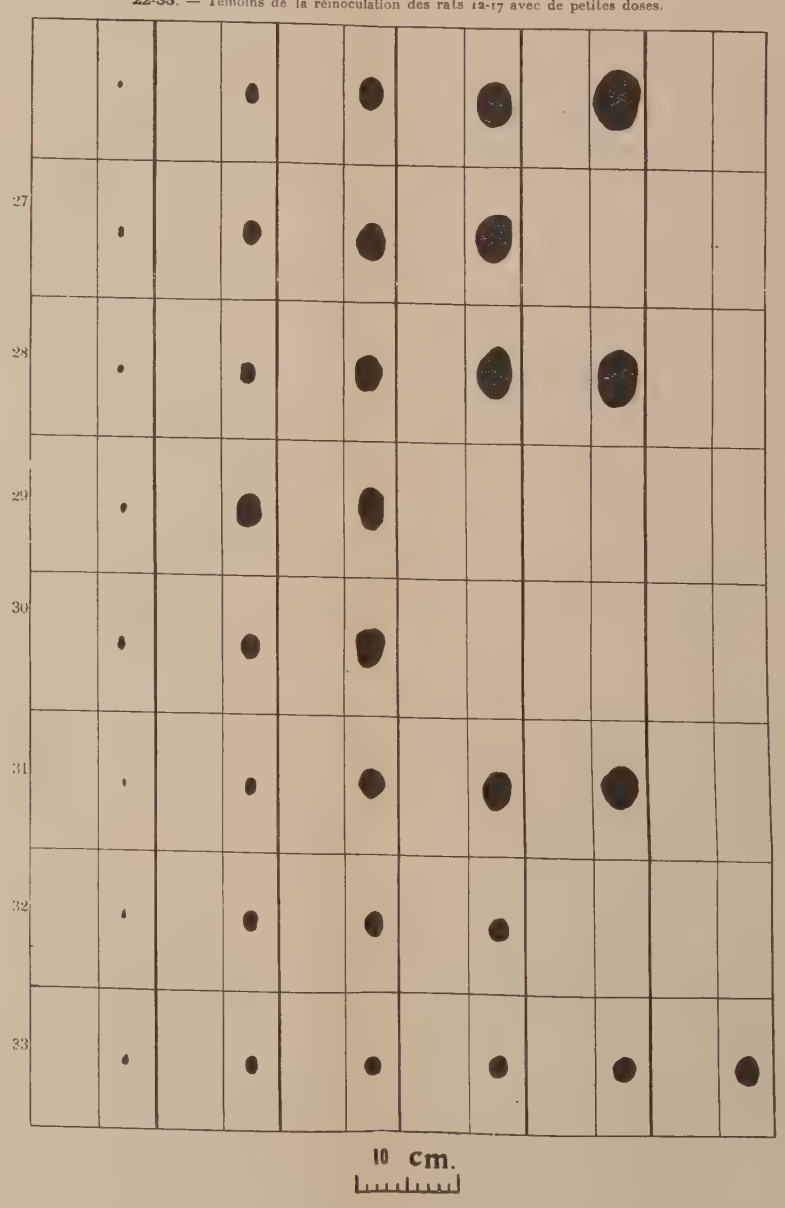
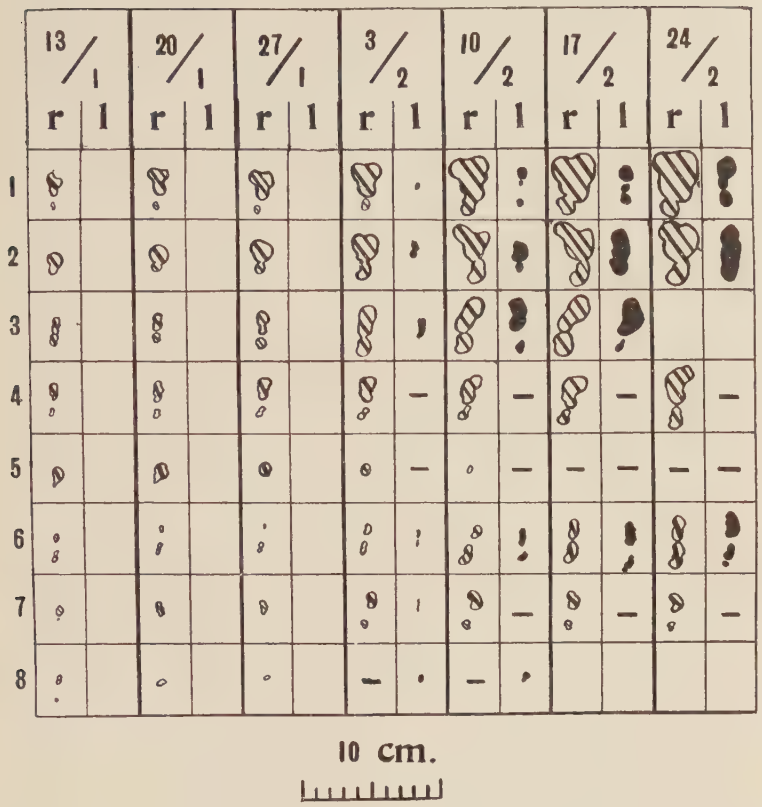



Fig. 18. — Résultats de la réinoculation de « fortes doses positives » et de « petites doses positives » obtenues avec le sarcome de rat de Jensen, et réinoculées de même avec de fortes et de petites doses de la même tumeur. Quand de « fortes doses positives sont réinoculées avec une forte dose, les tumeurs secondaires ne se développent pas aussi rapidement que dans les séries de contrôle ; les tumeurs secondaires les plus volumineuses se rencontrent chez les rats déjà porteurs des tumeurs les plus volumineuses à la premie réinoculation. Quand de « petites doses positives » sont réinoculées avec de fortes doses. les tumeurs qui se développent à cette seconde inoculation ont une croissance aussi rapide que dans les séries de contrôle, et encore, dans ce cas, ont une croissance plus forte chez les rats déjà porteurs des plus grosses tumeurs. Quand de « petites doses positives » sont réinoculées avec de petites doses, les tumeurs qui se développent à la seconde inoculation ne se rencontrent que chez les rats porteurs des plus fortes tumeurs.

Les rats 1-6 et 7-17 reçurent le 18-3-08, dans l'aisselle droite, 0,2 cc. et 0,01 gramme d'émulsion de sarcome de rat de Jensen. Les rats 1-11 reçurent de nouveau, dans l'aisselle gauche, le 7-4-08, 0,2 cc. d'émulsion de sarcome de rat de Jensen. Les rats 12-17 reçurent aussi, pour la seconde fois, 0,01 gramme de la même tumeur dans l'aisselle gauche. Les 18-25 et 26-33 reçurent en même temps, comme témoins de la réinoculation, 0,2 cc. et 0.01 gramme de tumeur.

Poids moyens à la réinoculation 15 grams.




Poids moyens 17-6 grams.

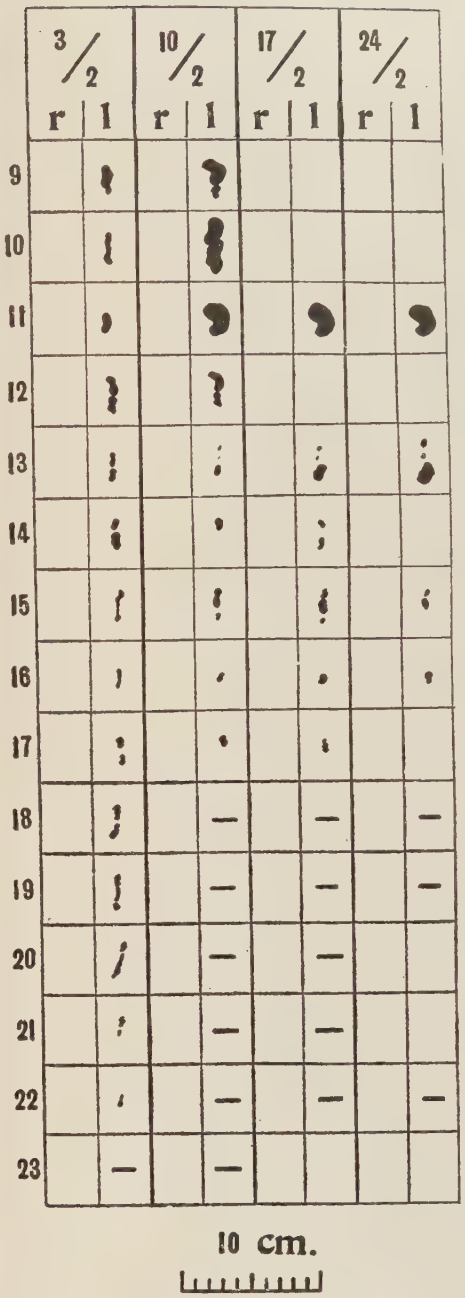



Fig. 19. — Des souris positives (tumeur 32) reçoivent une inoculation immunisatrice de 0,1 c.c. de tumeur spontanée, sans que leur aptitude à la seconde inoculation de la même tumeur (tumeur 32) soit diminuée.

Souris 1-8 furent inoculées dans l'aisselle droite le 2-1-08 avec 0,025 d'émulsion de la tumeur 32. Treize jours après elles reçurent 0,1 cc. d'une émulsion de tumeur spontanée, inoculation dorsale sous-cutanée, et après un intervalle de 10 jours, le 25-1-08, elles furent de nouveau réinoculées dans l'aisselle gauche avec 0,025 cc. d'émulsion d'une autre tumeur de la série 32. En même temps, le 25-1-08, on inoculait 15 souris normales, 9-23, dans l'aisselle gauche, avec 0,025 cc. de la même émulsion pour servir de témoins.

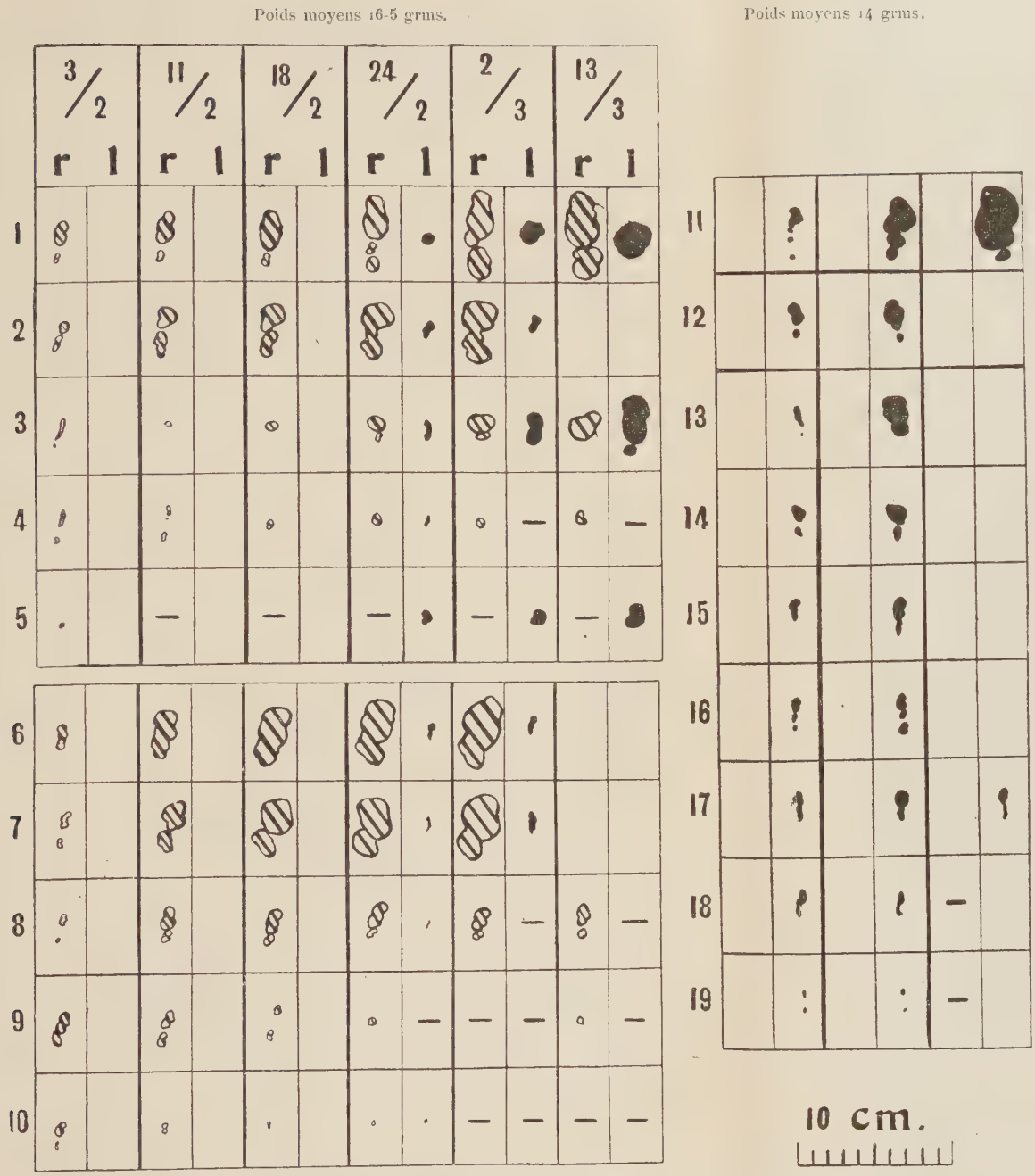



Fig. 20. — Un traitement préliminaire fait avec de la peau de souris immédiatement avant la première inoculation peut conférer une résistance aux inoculations suivantes de la tumeur 32, après que des tumeurs se soient développées.

Souris 1-5. Souris normales. 6-10. Souris traitées avec une émulsion de peau d'embryon de souris 2 jours avant l'inoculation. } Inoculées le 24-1-8, avec 0,025 cc. d'émulsion de la tumeur 32 dans l'aisselle droite. } Souris 1-10 réinoculées le 14-2-08, dans l'aisselle gauche, avec 0,052 cc. d'émulsion de tumeur 32; en même temps, les souris 11-19 furent inoculées avec la même dose du même matériel pour servir de témoins.

**Résultats généraux de la reinoculation des souris et des rats Positifs.**

| 50 | | | | 27 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 38. | Témoins | 82 | Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 39. | Témoins | 64 |
| Positives à la seconde inoculation . . . . | 25. | Positives | 22 | Positives à la seconde inoculation . . . . | 23. | Positives | 28 |
| Pourcentage . . | 66 o/o | | 27 o/o | Pourcentage . . | 59 o/o | | 44 o/o |
| **Jensen** | | | | **32** | | | |
| Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 68. | Témoins | 111 | Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 41. | Témoins | 113 |
| Positives à la seconde inoculation . . . . | 26. | Positives | 55 | Positives à la seconde inoculation . . . . | 23. | Positives | 64 |
| Pourcentage . . | 39 o/o | | 50 o/o | Pourcentage . . | 56 o/o | | 56 o/o |
| **Twort** | | | | **Sarcome de Rat de Jensen** | | | |
| Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 39. | Témoins | 38 | Nombre de souris « positives » reinoculées. . . | 50. | Témoins | 83 |
| Positives à la seconde inoculation . . . . | 26. | Positives | 26 | Positives à la seconde inoculation . . . . | 25. | Positives | 76 |
| Pourcentage . . | 66 o/o | | 66 o/o | Pourcentage . . | 50 o/o | | 91 o/o |

On verra que les figures justifient ce que nous avons établi en 1904 et illustrent aussi le phénomène reconnu par Ehrlich. La question est simplement de savoir s'il faut attacher plus d'importance aux résultats négatifs qu'aux résultats positifs obtenus chez les souris positives ou s'il est possible d'harmoniser les apparentes contradictions.

Les tableaux montrent que les résultats de réinoculation ne sont pas ce que nous avons pensé tout d'abord, à savoir que les animaux positifs ont une aptitude définie et invariable pour une tumeur déterminée. S'il en était ainsi, la réinoculation aurait été suivie de succès avec une plus grande proportion que chez les souris de contrôle. Ceci est réalisé dans le cas de la tumeur 27 et 50 dans laquelle la réinoculation est faite avec un succès de 59 pour 100 et de 66 pour 100, tandis que les séries de contrôle donne seulement 44 pour 100 et 27 pour 100. Dans le cas de la tumeur 32, les réinoculées et les souris témoins donnent le même résultat, c'est-à-dire 56 pour 100. Dans le cas du carcinome de souris de Jensen et de sarcome de rat de Jensen les réinoculations ont moins de succès c'est-à-dire, 39 pour 100 comparativement à 50 pour 100 pour le carcinome de souris et 50 pour 100 comparativement à 91 pour 100 pour le sarcome de rat.

Nous avons ainsi dans ces expériences, d'une part le phénomène décrit par nous-même dans le premier rapport scientifique, et par Hertwig, Gierke et Borrel, d'autre part dans le cas des tumeurs de souris et de rat de Jensen, le phénomène décrit par Erhlich comme immunité athrepsique.

Comme les tumeurs 27 et 50 sont relativement d'une assez lente énergie de croissance, tandis que les tumeurs de souris et de rat de Jensen et la tumeur 32 croissent avec rapidité, ces chiffres confirment la justesse des observations d'Ehrlich avec les tumeurs à croissance rapide. Le fait que même en séries, avec les tumeurs à croissances les plus rapides, la réinoculation peut être possible, montre que les résultats négatifs de réinoculation ne sont pas déterminés par la rapidité de croissance de la première tumeur, et nécessite une analyse plus serrée des conditions dans lesquelles une seconde inoculation est positive ou négative, pour les différentes variétés de tumeurs. Le résultat du pourcentage moyen est d'un petit secours dans cette recherche. Les graphiques de chacune des expériences prise en particulier, dans lesquelles les doses des premières et deuxièmes inoculations sont considérablement différentes, élucident les apparentes contradictions en ce qui concerne la réinoculation de souris à tumeurs. On voit que, chez celles-ci, la réinoculation n'est pas plus suivie de succès ou même moins que chez les souris témoins

La figure 16 montre le résultat de réinoculation avec de petites et de fortes doses d'une série d'animaux où la première inoculation fut faite avec de petites doses. A la première inoculation, 9 tumeurs se développèrent sur 12 souris inoculées dans l'aisselle droite avec 0,025 centimètre cube d'émulsion de tumeur. Ces neuf souris positives furent divisées en deux lots. Les quatre premières, furent inoculées avec la même dose 0,025, dans l'aisselle gauche. Trois tumeurs se développèrent sur quatre souris « positives », mais deux seulement présentèrent une croissance véritable, tandis que la troisième souris, n° 2, ne présenta qu'une petite tumeur, la quatrième souris fut négative dès le début. Le second lot fut réinoculé avec 0,15 centimètre cube (six fois la dose précédente) : 4 larges tumeurs se développèrent sur 5 positives et une prolifération temporaire se présenta chez la cinquième et la sixième. De fortes doses triomphèrent alors de leur résistance. Ces succès sont tout à fait incompatibles avec l'hypothèse que les résultats négatifs où la lenteur de la croissance peuvent être attribués à l'épuisement de nourriture. Quand la seconde inoculation est faite avec de petites doses, tandis que la première est faite en deux lots avec de fortes et de petites doses, le résultat n'est pas moins évident et démonstratif. La figure 17 montre les conditions d'expérience et leurs résultats. Tandis que de petites doses sont suivies de succès chez 5 sur 10 « positives » inoculées la première fois avec de petites doses « petites doses positives », seulement 3 tumeurs se développèrent après la réinoculation de 9 « fortes doses positives ». Ces trois tumeurs se développèrent chez les souris porteuses des tumeurs les plus fortes, et la seule qui grandit rapidement fut trouvée chez la souris ayant la plus grosse tumeur, et cela dix jours après l'inoculation. La protection était plus forte chez les souris avec de petites tumeurs à croissance lente. De ce fait, on peut penser que comme la dose initiale était la même (0,15 centimètre cube) une quantité plus considérable de tumeur a été absorbée dans la dernière inoculation. Une immunisation concomitante à la première inoculation est l'explication la plus naturelle des faits, l'explication par athrepsie ne convient pas.

Quand les tumeurs ont atteint une grosseur telle que la capacité nutritive des animaux est épuisée, la réinoculation est négative ou bien donne de petites tumeurs stationnaires. Ce résultat est analogue

à celui obtenu à la première inoculation des souris qui sont en mauvaise santé pour d'autres raisons, et le phénomène est illustré dans les figures suivantes de réinoculation de « fortes doses positives » du sarcome de rat de Jensen. Nous en référons de nouveau à l'interprétation de Cramer dans ses publications sur le métabolisme gazeux.

Les expériences avec le sarcome de rat de Jensen montrent le phénomène avec la clarté d'un diagramme. La figure 18 montre quels sont les résultats obtenus quand des animaux porteurs de tumeurs développées après l'inoculation, soit de petites, soit de fortes doses, sont réinoculés avec des doses fortes, ou petites. Cinq « petites doses positives » donnent quatre tumeurs en réinoculant avec une forte dose. Le seul rat qui fut négatif aux réinoculations fut celui chez qui la première tumeur grossit mal et finalement disparut. Quand la réinoculation fut faite avec de petites doses, seulement 2 se développèrent sur 6 positives. Ici encore, les animaux positifs sont ceux qui sont porteurs des plus grosses tumeurs. Une immunisation concomittante explique non seulement les résultats, mais elle est aussi la seule explication possible, la résistance naturelle ne permettant pas d'interpréter ces faits, pas plus que l'athrepsie. La figure 18 montre aussi les résultats de réinoculation de 6 « fortes doses positives » avec une forte dose. Ici encore, le seul rat chez qui la réinoculation fut négative dès le début, fut celui sur qui la première tumeur fut d'une faible croissance. Une résistance naturelle initiale est en dehors de la question, vu que la première tumeur a grandi progressivement, quoique lentement, durant six semaines. Les autres rats portèrent des tumeurs tellement grosses que tous moururent trois semaines après la réinoculation, et le dernier résultat de réinoculation ne peut être déterminé. Il est probable cependant qu'au moins deux d'entre eux auraient disparu. (N° 4 et 5.)

Un résultat négatif de réinoculation chez l'animal positif est dû au changement secondaire qui suit l'absorption de matériel de tumeur. Les relations quantitatives obtenues entre le tissu de tumeur introduit et le degré de protection qui en résulte démontre, dans le cas d'animaux porteurs de tumeur tout comme dans le cas d'animaux normaux, que nous avons affaire à une immunité active. Comme nous l'avons montré dans le cas de résistance produite par l'injection de sang de souris normal, une immunité qui peut être

effective contre l'inoculation avec une certaine dose de matériel de tumeur, peut être surmontée par une plus forte dose. La résistance à la réinoculation est une conséquence de l'immunisation concomitante et, dans ce sens, n'est pas en relation avec la préexistence d'une tumeur croissante. La réinoculation quand elle positive, correspond ainsi à la formation de métastases, et nous permet de faire des expériences telles que nous pouvons prévenir leur apparition. Si nous pouvons empêcher le succès de cette réinoculation par différents moyens, dans les cas où cette réinoculation est habituellement suivie de succès, on peut admettre qu'il nous est possible aussi d'intervenir dans la formation des métastases.

Quand on essaye d'entraver le succès de la réinoculation d'animaux positifs, par les moyens que l'on sait efficaces pour prévenir le succès d'une première inoculation, on est aux prises avec des difficultés considérables (voir fig. 19). Schône a rencontré des difficultés semblables en essayant d'immuniser des animaux positifs à qui il avait pratiqué l'ablation de leurs leurs tumeurs. Ici encore, les facteurs de dosage et l'intervalle de temps sont d'une importance capitale, et nos recherches à cet égard sont encore en cours. La complication des expériences rend difficile l'interprétation des résultats et impose de la circonspection. Jusqu'ici nos expériences montrent seulement la possibilité d'introduire une résistance et ce qui est également important enseigne la prudence à ceux qui voudraient appliquer les résultats à un traitement. Ceci du fait qu'un résultat anormal est parfois obtenu : les moyens qui chez les animaux normaux produisent une résistance active contre l'inoculation, peuvent provoquer une hypersensibilité chez ceux qui sont porteurs de tumeurs transplantées.

Le phénomène de la résistance du cancer et de la sensibilité, au point où en sont nos connaissances, ne donne aucune base à la conception que les caractères biologiques de nouvelles croissances malignes sont dus à l'intervention d'un agent ou d'un virus infectieux. Tandis que, sous différents égards, nous devons regarder la résistance à l'inoculation comme une immunité active, la lumière n'est pas encore faite sur la nature de ce processus. Les relations quantitatives qui subsistent entre le degré de résistance et la quantité de tissu absorbé, rend vraisemblable que les substances actives

dans le sérum de l'organisme jouent un rôle dans les résultats obtenus.

Nous avons déjà dit que, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de démontrer la présence d'aucun anti-corps dans le sérum des souris naturellement ou artificiellement résistantes au cancer. Semblablement, dans ses expériences, Russel, par l'examen histologique des greffes chez les souris immunisées, n'a pu mettre leur existence en évidence. Des essais indirects pour rechercher de telles substances ont aussi donné des résultats négatifs. Nous avons recherché si des souris jeunes, nées de souris rendues très résistantes par des inoculations répétées étaient légèrement plus résistantes que les souris normales du même âge.

Les expériences d'Ehrlich, sur l'immunité familiale ont montré que les anti-corps peuvent être transférés de la mère à ses petits par l'allaitement. Il est aussi possible que de telles substances puissent être transférées par la circulation placentaire.

| NOMBRE de reinoculations faites à la mère avec 0,25 cc. de carcénome Jensen. | NOMBRE de petits | AGE en semaines. | RÉSULTATS le 6 juillet 1907 10 jours après la transplantation. | | RESULTATS le 13 juillet 1907. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | + | — | + | — |
| Une . . . . . | 3 | 3-4 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| Quatre . . . . | 4 | 3 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| Cinq . . . . . | 2 | 5-6 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Six. . . . . | 6 | 2 (tétant encore) | 6 | 0 | » | 0 |
| Six. . . . . | 2 | 3-4 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Six. . . . . | 4 | 4-5 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Total . . . | 21 | » | 17 | 4 | 15 | 5 |
| TÉMOINS<br>12 petites souris aussi semblables de grosseur qu'il fut possible de les trouver à ce moment . . . . . | | | 4 | 3 | 4 | 3 |

Le tableau ci-joint montre les résultats d'une expérience semblable : 21 jeunes souris de deux à six semaines, nées de souris qui

furent injectées plusieurs fois avec de fortes doses (0.25 cc.) de la tumeur Jensen, furent inoculées avec 0,02 gramme de tumeur Jensen. En même temps, 12 autres jeunes souris du même âge furent inoculées avec les mêmes doses comme contrôle. Les résultats montrent que les jeunes souris issues de parents immunisés ne sont pas plus résistantes que les animaux normaux. Les résultats négatifs permettent de conclure à l'absence d'anti-corps, puisque 6 jeunes souris âgées de deux semaines présentèrent rapidement des tumeurs qui se développèrent bien tandis qu'elles tétaient encore une mère très résistante qui fut inoculée six fois avec 0,25 gramme de tumeur Jensen.

Les réactions auxquelles est due la résistance produite vis-à-vis de l'inoculation de nouvelles croissances malignes présentent des faits nouveaux, différents des réactions bien connues des organismes infectés et de leurs produits. Elles montrent, en particulier, un plus grand degré de spécificité, à la fois en rapport avec les espèces d'animaux et les tissus particuliers d'une même espèce. Ces réactions sont encore plus délicates. Il n'a pas été possible de les reproduire chez des animaux normaux qu'on cherchait à immuniser d'une façon passive avec les sérums de souris résistantes. On n'a pu réussir à mettre en évidence la transmission naturelle de la résistance de mères fortement immunisées à leurs descendants et il a encore été moins possible de reproduire les réactions *in vitro*. Le seul changement que nous ayons reconnu est une immunité active chez les animaux résistants eux-mêmes, laquelle est révélée en se servant de cellules vivantes comme moyen de contrôle.

Cependant, les changements qui peuvent être produits expérimentalement sont remarquablement démontrés; on peut les provoquer à volonté; on a vu qu'il existait des relations de quantité entre le degré de résistance de l'animal et la quantité de tissu de tumeur ou de tissu normal qui la provoque, aussi bien qu'entre la dose de tissu de tumeur avec laquelle la résistance d'un animal est ensuite éprouvée. Nous sommes actuellement incapables de dire si le phénomène dépend de la formation de substances effectives créées par l'animal résistant et qui interviennent dans les substances de la cellule cancéreuse ou si ce sont des manifestations d'une activité vitale moins facilement définie.

En ce qui concerne l'espérance d'applications pratiques de toutes

ces observations, nous pensons qu'il ne faut pas rechercher un sérum curatif pouvant être employé à la façon d'un sérum antitoxique, étant donné que les sérums du corps semblent être incapables d'être transportés d'un animal à l'autre, ni du côté d'une vaccination qui prévienne le développement du cancer. En fait, nous avons trouvé que des souris qui furent hautement protégées contre l'inoculation développèrent cependant dans la suite des tumeurs d'apparition spontanée, une observation récente de Thorel le confirme.

On doit s'élever contre l'application prématurée à l'homme, d'aucun de ces résultats expérimentaux jusqu'à ce qu'ils puissent être appliqués aux animaux atteints de tumeurs spontanées, qui doivent être distingués des animaux à cancer inoculé. Les résultats obtenus nous encouragent cependant à continuer à travailler dans l'espoir qu'à la fin, il nous sera possible d'intervenir dans la croissance du cancer humain. Avant que ce but puisse être atteint, nous devons nous efforcer d'apprendre encore mieux par quel mécanisme les souris peuvent être rendues résistantes artificiellement, de même que ce qui peut provoquer une guérison naturelle. L'espoir d'appliquer pratiquement les résultats de l'étude expérimentale du cancer doit inspirer des recherches tendant à reproduire ou à renforcer le processus d'une cure spontanée.

---

# CONCLUSIONS

L'expérimentation a montré que le « cancer » n'est pas transmissible de l'homme à l'animal, mais seulement d'animal à animal de la même espèce et de la même race.

Toutes les tentatives de contagion expérimentalement provoquée sont restées sans résultat.

On ne peut réussir la transplantation du « cancer » que par le greffage de véritables fragments de tissu de tumeur. Expérimentalement, l'inoculation de cellules cancéreuses isolées ne donne pas naissance au développement d'une tumeur.

Le cancer de l'animal n'est donc pas contagieux pour l'homme; d'animal à animal de même espèce, il n'est transplantable que par greffe. Le cancer se comporte comme un tissu quant à sa transmissibilité.

Les expériences de transplantation ont montré combien le tissu cancéreux est sensible aux lésions mécaniques et à certains agents physiques, tels que rayons X, radium, alors qu'il se montre très résistant au froid et à la chaleur. Conservée dans de bonnes conditions, une greffe de tissu cancéreux peut conserver sa « virulence » pendant deux ans. Suivant les différentes variétés de tissu cancéreux, l'influence des agents physiques est extrêmement variable.

Une souris cancéreuse ne peut être guérie de sa tumeur que si l'on agit directement sur les cellules cancéreuses en activité.

La résorption d'une tumeur déjà développée entraîne la résistance de l'animal qui en était porteur vis-à-vis des réinoculations de la même tumeur.

La résorption d'une émulsion de tumeur, de tissu sain ou de sang, provoque chez la souris un trouble mal déterminé, tel que celle-ci devient réfractaire ou hypersensible à la réinoculation. Ces différents états dépendent de la qualité du tissu employé pour l'inoculation préventive et de l'intervalle de temps écoulé entre l'inoculation et la réinoculation.

Il résulte des expériences de Bashford qu'on ne constate de résistance que quand les tissus employés pour l'inoculation préventive et la réinoculation sont de la même espèce animale et présentent des rapports étroits d'histogenèse.

*Vu :*
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. COURMONT.

*Vu :*
LE DOYEN,
HUGOUNENQ.

*Vu et permis d'imprimer :*
Lyon, le 20 mars 1910.
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN.

Lyon. — Imprimerie A. Rey et Cie, 4, rue Gentil. — 55023